Reçu 105 ex

UNIVERSITÉ PARIS V - RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

Année 1973 N°

46

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Michel BORDE
Né le 30 Avril 1941 à Chateauroux (Indre)
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS D'ENCÉPHALITE NÉCROSANTE SUBAIGUE DE LEIGH-FEIGIN-WOLF AVEC DÉFICIT EN PYRUVATE CARBOXYLASE HÉPATIQUE

Président de Thèse : Monsieur P. MOZZICONACCI (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548020_0007

UNIVERSITÉ PARIS V - RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Michel BORDE
Né le 30 Avril 1941 à Chateauroux (Indre)
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS D'ENCÉPHALITE NÉCROSANTE SUBAIGUE DE LEIGH-FEIGIN-WOLF AVEC DÉFICIT EN PYRUVATE CARBOXYLASE HÉPATIQUE

Président de Thèse : Monsieur P. MOZZICONACCI (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI^e^
1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

A ma femme

A ma fille et à mon fils

A Monsieur le Professeur MOZZICONACCI

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et m'a permis de bénéficier de la rigueur de son raisonnement et de son sens clinique inné alliés aux plus hautes qualités humaines

En témoignage de profond respect et de très grande admiration

A Monsieur le Professeur GERBEAUX

Pour les horizons nouveaux qu'il a su me faire découvrir et apprécier

En témoignage de gratitude et de fidèle attachement

A Monsieur le Professeur BACH

En témoignage de reconnaissance et de
mon entier dévouement

A Monsieur le Professeur Agrégé G. LYON

A Monsieur le Professeur Agrégé LEROUX

A Madame le Docteur C. MARSAC

En remerciement pour l'aide qu'ils m'ont apportée dans l'accomplissement de ce travail

A Monsieur le Docteur SAUDUBRAY

En remerciement pour l'assistance et les conseils qu'il m'a prodigués au cours de la réalisation de cette thèse

Avec toute mon amitié

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

EXTERNAT

Monsieur le Professeur LOYGUE
Monsieur le Professeur DEPARIS
Monsieur le Professeur NICK
Monsieur le Professeur BASTIN
Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANÇON
Monsieur le Professeur LAPLANE
Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY
Monsieur le Professeur MERGER
Monsieur le Professeur MALLET
Monsieur le Professeur MANDE

INTERNAT

Monsieur le Docteur Jean SALLET
Monsieur le Professeur BOUVIER
Monsieur le Professeur BACH
Monsieur le Professeur SALET
Monsieur le Professeur GERBEAUX
Monsieur le Professeur MOZZICONACCI

A PROPOS D'UN CAS D'ENCEPHALITE NECROSANTE SUBAIGUE DE LEIGH-FEIGIN-WOLF AVEC DEFICIT EN PYRUVATE CARBOXYLASE HEPATIQUE

-:-

INTRODUCTION

-:-

L'encéphalite nécrosante subaiguë, ou maladie de LEIGH-FEIGIN-WOLF, réalise une affection dégénérative du système nerveux.

C'est en 1951 que LEIGH, le premier, décrit sur le plan anatomo-pathologique un cas d'encéphalite nécrosante subaiguë chez un enfant de 7 mois, en le distinguant de la maladie de Gayet-Wernicke.

Puis, en 1954, FEIGIN et WOLF énoncent les éléments cliniques du syndrome, dévoilent la constatation d'une atteinte familiale et soulèvent la possibilité d'un déficit en Thiamine.

Depuis, près de 130 cas ont été recensés. D'évolution constamment fatale, la maladie de Leigh-Feigin-Wolf voyait presque exclusivement jusqu'à présent son diagnostic reposer sur des constatations anatomo-pathologiques.

La découverte, dans certains cas, d'un taux élevé d'acide lactique et pyruvique dans le sérum des malades, a conduit à diverses hypothèses pathogéniques.

Deux écoles de pensées se sont ainsi fait jour :

- l'Une avec HOMMES (1968) objective un déficit en pyruvate carboxylase hépatique, et postule une erreur innée du métabolisme du pyruvate.

- L'autre avec COOPER et coll. (1969) et PINCUS et coll. (1971) s'oriente vers un trouble du métabolisme de la vitamine B1 étayé par la constatation d'un déficit en thiamine triphosphate au niveau du système nerveux.

Actuellement, l'apport d'une symptomatologie clinique plus précise,

- la notion d'une atteinte familiale,
- la constatation d'anomalies biologiques évocatrices, permettent de connaître de façon plus approfondie cette maladie et d'en faire le diagnostic du vivant du malade.

°°°

P L A N

-:-

INTRODUCTION ..... p. 9

RAPPEL ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA MALADIE ..... p. 13

EXPOSE DE NOS OBSERVATIONS ..... p. 16

- Observation N°1 : ..... p. 17
  - . Etude clinique,
  - . Etude biologique,
  - . Etude anatomo-pathologique,

- Observation N°2 : ..... p. 23
  - . Etude clinique,
  - . Etude anatomo-pathologique,
  - . Explorations biologiques :
    - . Non spécifiques,
    - . Spécifiques
    - . Dosages enzymatiques

- Résumé ..... p. 56

ANALYSE DE LA LITTERATURE ..... p. 58

A) Etude clinique : ..... p. 58

1. Génétique, ... p. 58
2. Age et modalités de début, ... p. 59
3. Aspect clinique et évolutif. ..... p. 60

B) Etude biologique : ..... p. 62

1. Classification des diverses observations, ... p. 62
2. Rappel du métabolisme du pyruvate, ... p. 63
3. Rappel du métabolisme de la thiamine, ... p. 67
4. Etude des observations : ..... p. 68

1) Observations avec déficit en pyruvate carboxylase. ..... p. 68
2) Observations orientées vers un trouble du métabolisme de la thiamine. ..... p. 80
3) Observations à caractère particulier.

5. Déduction d'un tableau biologique de la maladie. ..... p. 97

HYPOTHESES PATHOGENIQUES : ..... p. 103
I. Pathogénie des hyperlactatémies ..... p. 103
1. Rappel du métabolisme du lactate, ... p. 103
2. Causes des hyperlactatémies, ... p. 105

II. Détermination pathogénique de la maladie de Leigh-Feigin-Wolf. ..... p. 110
1. Primauté d'un déficit en pyruvate carboxylase. ..... p. 110
a)Objectivation du déficit. ..... p. 110
b)Appréciation de ses conséquences. ..... p. 111
c)Spécificité du déficit enzymatique. ..... p. 114

2. Prépondérance d'un trouble dans le métabolisme de la thiamine. ..... p. 117
a) Syndromes de carence en thiamine et maladie de Leigh-Feigin-Wolf. ..... p. 117
b) Déficit en TTP. ..... p. 118
c) Inhibition enzymatique. ..... p. 118

3. Essai d'interprétation pathogénique unitaire. p. 120

METHODOLOGIE D'EXPLORATION ..... p. 122
TRAITEMENT ..... p. 125
CONCLUSIONS ..... p. 128
REPERTOIRE DES TABLEAUX ET FIGURES ..... p. 132
BIBLIOGRAPHIE ..... p. 134

RAPPEL ANATOMO - PATHOLOGIQUE

-:-

Bien définie sur le plan anatomo-pathologique, la maladie de Leigh-Feigin-Wolf l'a été longtemps bien moins sur le plan clinique.

Ceci explique que pendant une longue période, les seuls diagnostics portés ne l'aient été que post-mortem.

Du point de vue macroscopique

Le cortex est généralement indemne et les lésions remarquables par la symétrie et la bilatéralité des foyers nécrotiques qu'elles réalisent, touchent essentiellement les noyaux gris centraux et le tronc cérébral.

Au niveau des noyaux gris centraux, dont l'atteinte n'est cependant pas strictement obligatoire mais des plus fréquentes, thalamus, corps de Luys, pallidum, et substance grise para-ventriculaire sont les plus touchés. L'atteinte du putamen et du noyau caudé est relativement plus rare, mais, fait remarquable, les corps mamillaires sont pratiquement toujours indemnes, contrairement à ce qui peut être observé au cours de la maladie de Gayet-Wernicke.

Au niveau des pédoncules, les lésions prédominent sur la calotte et le locus niger, mais atteignent souvent aussi les tubercules quadrijumeaux. Protubérance et bulbe peuvent être atteints et, dans certains cas moins fréquents, noyaux dentelés, nerfs optiques, substance grise médullaire et cordons postérieurs peuvent être intéressés par le processus lésionnel.

Quant à la substance blanche, bien que classiquement indemne, elle est en fait assez souvent intéressée par des foyers de démyélinisation plus ou moins nécrotiques prédominant sur le centre ovale.

Enfin, relativement rare, est l'atteinte du système nerveux périphérique et autonome.

Du point de vue microscopique

L'aspect le plus typique, bien que souvent retrouvé dans une partie seulement des lésions, consiste en une atteinte désignée sous le nom de Spongiose, caractérisée par un aspect aréolaire des tissus qu'accompagnent une prolifération vasculaire très importante, avec conservation des éléments neuronaux et une réaction astrocytaire variable.

Cependant il faut noter que l'on peut parfois retrouver des aspects de nécrose complète avec destruction tissulaire totale et envahissement par des corps granuleux. De même, on peut déceler, au niveau de la substance blanche, des foyers de démyélinisation sans caractère spécifique.

Outre ces caractères proprement histologiques, il faut bien insister sur les composantes topographiques et tout

particulièrement sur la symétrie des foyers réalisés, pouvant toucher aussi bien substance blanche que substance grise.

°°°

EXPOSE DE NOS OBSERVATIONS

-:-

Nous rapportons le cas de deux frères décédés, le premier (Vincent) à l'âge de un an, sans qu'un diagnostic précis ait été porté, mais que l'observation plus détaillée de son frère Nicolas, décédé trois ans et demi plus tard, à l'âge de 13 mois, permet probablement de rapporter à la maladie de Leigh-Feigin-Wolf.

Le tableau réalisé était en effet très voisin, et le diagnostic suspecté du vivant du malade a été confirmé à l'examen anatomo-pathologique. Dans l'une de ces observations (Nicolas), les études enzymatiques ont permis d'objectiver un déficit en pyruvate carboxylase, apportant ainsi un appui supplémentaire à l'hypothèse de HOMMES.

A l'occasion de ces deux observations, nous avons fait une revue de la littérature concernant la maladie de Leigh-Feigin-Wolf, en nous axant plus particulièrement sur l'étude séméiologique clinique et sur les diverses anomalies biologiques observées, ainsi que sur les différentes hypothèses pathogéniques qui en découlent.

Vincent (Observation N°1) et Nicolas (Observation

N°2) sont les deuxième et troisième enfants de parents en bonne santé, sans antécédents notables, non consanguins, et âgés respectivement de 34 ans pour le père et 31 ans pour la mère (âge actuel). La soeur aînée, âgée de 9 ans, est tout à fait bien portante.

Vincent naît le 31 août 1966 après une grossesse sans incidents et un accouchement normal à terme.

Son développement psychomoteur paraît avoir été régulier jusqu'à sa première hospitalisation, à l'âge de 9 mois, si ce n'est qu'il est noté un retard à la position assise qui n'est pas acquise à cette date.

Le 6 mai 1967, la survenue brutale d'un syndrome respiratoire aigu à type de dyspnée laryngée fébrile motive l'hospitalisation à l'Hôpital Trousseau en service O.R.L. Le traitement comporte alors l'association d'antibiotiques et de corticoïdes durant une semaine.

L'amélioration n'est pas spectaculaire, car si l'élément laryngé disparaît, par contre il persiste une gêne respiratoire assez importante avec manifestations d'encombrement.

De plus, au cours de l'hospitalisation, trois paracentèses bilatérales vont être effectuées et finalement le 6 mai 1967 une antrotomie est pratiquée en raison d'une mastoïdite bilatérale.

Le 11 juin 1967, la survenue, en dehors de tout mouvement fébrile, de convulsions généralisées mais prédominant sur l'hémiface et le bras gauche, durant 45 minutes, va moti-

ver le transfert en service de Médecine dans un but d'exploration.

Parmi les examens effectués en service O.R.L., on relève :

- Numération Formule Sanguine : 3.980.000 Globules rouges
  10.000 Globules blancs

  Polynucléaires neutrophiles : 62
  Lymphocytes : 34
  Monocytes : 4

- Calcémie : 104 mg °/₀₀
- Glycémie : 0,75 g °/₀₀
- PL : 2 éléments - Albumine : 0,20 g
- Urée : 0,18 g °/₀₀
- Protidémie : 17mEq/l
- Culot urinaire : Normal
- Ionogramme sanguin : Cl = 102 mEq/l
  Na = 135
  K = 4,5
  RA = 9 mEq, le 4 juin
  8 mEq, le 8 juin

La radiographie pulmonaire est normale.

Enfin, la laryngoscopie révèle un aspect de laryngomalacie antérieure, avec avalement inspiratoire de l'épiglotte, tandis que la commissure postérieure est normale.

Au total, un bilan normal, mis à part la particularité

laryngée et l'existence à deux reprises d'une Réserve Alcaline abaissée (9 et 8 meq/l).

Vincent est donc hospitalisé en médecine le 12 juin 1967.

A son arrivée, on note un enfant fatigué, apyrétique, mais vomissant fréquemment, avec gêne respiratoire importante. Très vite on assiste à une dégradation de l'état général, et le 16 juin, le tableau est très inquiétant.

On note, en effet, chez cet enfant âgé de 9 mois ½, pesant 7 kg 750 pour une taille de 73 cm, avec un périmètre crânien à 45 cm, la coexistence :

- de troubles de conscience avec obnubilation,
- de troubles respiratoires avec dyspnée et signes d'encombrement,
- et d'un état toxique avec pouls et tension imprenables.

L'examen neurologique est, à ce moment, noté normal. Au niveau de l'abdomen, le foie est perçu à deux travers de doigt sous le rebord costal.

Un traitement est instauré comportant l'association de digitaliques, d'antibiotiques et de corticoïdes.

Une amélioration transitoire se dessine durant quelques jours, mais dès la fin du mois de juin, une nouvelle dégradation de l'état général se manifeste.

La conscience devient de plus en plus obnubilée et

aboutit à un état de prostr ion permanente ; on note alors un retard mental évident. A un état d'hypotonie massive initiale, fait bientôt place, au début du mois d'août 1967, une grande hypertonie avec syndrome pyramidal bilatéral évident ; des mouvements anormaux "nystagmiformes" des globes oculaires sont observés, tandis que des décharges cloniques intéressant principalement la face et le membre supérieur droit s'extériorisent ; enfin, la gêne respiratoire devient de plus en plus importante avec tirage considérable et signes d'encombrement.

Le 2 septembre 1967, survient un accident étiqueté "fausse route" et entraînant apnée et arrêt cardiaque. L'enfant est immédiatement réanimé, mis sous R.P.R., mais le 4 septembre 1967 survient un nouvel accident identique qui entraîne le décès (âge : 12 mois).

Le diagnostic alors soulevé cliniquement est celui de thrombophlébite cérébrale consécutive à des infections O.R.L. répétées avec mastoïdite.

Le bilan pratiqué durant cette hospitalisation comporte :

- Numération formule sanguine : 3.450.000 G.R.
  11.000 G.B. -
  P.N. 70
  L. 21
  M. 8

- Glycémie : 0,92 g °/₀₀ - Calcémie : 100 mg °/₀₀
- Ionogramme sanguin : Na = 130 meq/l
  Cl = 104
  K = 4,5

RA = 11 meq
pH = 7,38

- Electrophorèse : Protides = 72 g/l
  Alb. = 53%
  α_1 = 3%
  α_2 = 16%
  β = 15%
  γ = 13%

- Culot urinaire — Compte d'Addis : Normaux — Urée sanguine = 0,25 g/l — Uricémie = 38 mg °/₀₀

- Fond d'oeil : Normal
- Radiographie du crâne : normale
- PL = 1 élément - Albumine = 0,40
- Ponction ventriculaire = 0,6 élément - Albumine = 0,35 g/l
  Electroencéphalogrammes :
  1) 14.6 = Ralentissement diffus notable,
  2) 3.7 = Tracé spontané plus lent. Quelques éléments pointus paroxystiques.
  3) 2.9 = Tracé encore plus lent.

- Radiographie pulmonaire : Normale
- Electrocardiogramme : Normal.

Enfin, le 5 septembre 1967, il est procédé à une vérification autopsique :

1) L'examen macroscopique des viscères ne relève pas d'anomalie évidente.

2) L'examen histologique

met en évidence, au niveau du foie, des hépatocytes à cytoplasme clair et renfermant fréquemment des gouttelettes lipidiques de stéatose.

3) Beaucoup plus intéressante est l'étude du cerveau

Le premier examen anatomo-pathologique n'avait pas permis de conclure de façon définitive, mais avait montré des lésions éventuellement compatibles avec le diagnostic clinique de thrombophlébite cérébrale.

L'étude des coupes a été reprise après le décès de Nicolas et l'analyse a objectivé que les lésions étaient en fait de même nature que celle de son frère (Pr. LYON), bien que le cortex apparaisse moins touché ;

"Il existe de très importantes lésions de démyélinisation du centre ovale. Celui-ci est presque totalement démyélinisé en avant, jusque dans la substance blanche du pôle frontal. Plus en arrière, les lésions sont surtout marquées dans l'axe blanc des circonvolutions temporales, ainsi que dans la région périventriculaire. Les zones démyélinisées sont le siège d'une gliose importante et d'une prolifération vasculaire discrète. En quelques points nécrose kystique avec corps granuleux, notamment au niveau du corps calleux.

Le cortex est peu touché, mais présente quelques segments notamment au niveau des circonvolutions orbitaires avec des lésions typiques de spongiose.

Dans le thalamus, toute la partie interne est le siège d'une spongiose importante.

Dans le bulbe, spongiose du pédoncule cérébelleux inférieur et des olives accessoires ventrales et foyers symétriques de nécrose complète dans les pyramides bulbaires.

Dans la moelle, lésions remarquables de spongiose dans les cornes postérieures et de démyélinisation des cordons postérieurs".

Nicolas (Observation N°2) est le 3ème enfant de la fratrie. Il naît le 24 novembre 1970 après une grossesse normale, au terme de 8 mois 1/2, trois ans après le décès de son frère Vincent. Le poids de naissance est de 3,800 kg, la taille 50 cm, le premier cri est immédiat et l'indice d'APGAR est côté à 10.

Le développement psychomoteur paraît avoir été normal jusqu'à l'âge de 6 mois.

En juin 1971, l'enfant est alors âgé de 6 mois ½ ; il présente brusquement un syndrome respiratoire aigu qualifié de laryngite sous glottique et nécessitant la corticothérapie. Une rémission transitoire est ainsi obtenue, mais vers la fin de juillet 1971, la persistance de la gêne respiratoire, et ses caractères font porter le diagnostic d'asthme et incitent à la poursuite des corticoïdes, bien que leur effet soit peu manifeste.

Enfin, le 28 juillet 1971, une crise convulsive généralisée, sans fièvre, et durant plus d'une heure motive l'hospitalisation.

Nicolas est alors hospitalisé le 28 juillet 1971 à

l'Hôpital Hérold (Service du Docteur GRENET). A l'examen, on note un enfant âgé de 8 mois dont le poids est de 9,800 kg (+ 1 Δ), la taille : 71 cm, et le périmètre crânien : 46 cm; la conscience, à distance de la crise, paraît bonne, tandis que sur le plan neurologique on objective une tenue de tête médiocre et de grandes difficultés au maintien en position assise ; le foie est perçu deux à trois travers de doigt sous le rebord costal ; enfin, la respiration est gênée, ronflante, avec encombrement manifeste.

Le traitement comporte l'association de Gardénal (5cg) et de corticoïdes. Une impression d'amélioration paraît alors se confirmer et l'enfant quitte l'hôpital le 7 août 1971.

Le 9 sepgembre, un nouvel accès dyspnéique, de type "laryngé", oblige à nouveau à l'hospitalisation dans le même service. L'examen clinique objective une dyspnée tantôt inspiratoire, tantôt expiratoire, s'accompagnant de signes d'encombrement mais pas de cyanose. L'état neurologique est inchangé par rapport au premier séjour.

Durant les jours suivants, la symptomatologie va s'enrichir d'une grande crise convulsive généralisée et, d'autre part, d'accès paroxystique de dyspnée aiguë sur un fond de gêne respiratoire permanent, de sorte que le 28 septembre 1971, l'enfant est transféré à l'Hôpital des Enfants-Malades (Service du Professeur VIALATTE) dans le but de faire pratiquer une laryngoscopie. Celle-ci, immédiatement effectuée, s'avère normale, mais on assiste, sur le plan clinique, à une brusque aggravation nécessitant le passage en service de réanimation le 1er octobre 1971.

L'impression d'ensemble est alors très défavorable :

Il existe en effet des troubles de conscience avec coma léger qui paraît s'aggraver progressivement et assez rapidement ; une hypotonie massive est notée avec abolition des réflexes ostéo-tendineux, à l'exception des seuls achiléens ; du point de vue respiratoire, l'encombrement broncho-pulmonaire est très important, diffus, avec respiration purement diaphragmatique, rythme irrégulier avec pauses ; enfin, la température est normale, la tension à 9 et la fréquence cardiaque à 180/mn. Sur le plan biologique, on constate un pH = 7,30, avec PCO_2 = 21 mmHg et base déficit (-) 5. Le dossier est alors revu, et un trouble de la néoglycogénèse envisagé sur l'existence d'une hyperpyruvicémie (2,3 mg °/₀₀) et d'une hyperlactacidémie (40 mg %) déjà notées à l'Hôpital Hérold.

Quoiqu'il en soit, l'enfant est immédiatement intubé, aspiré et ventilé, mis sous antibiotiques, digitaliques et sérum bicarbonaté.

Une amélioration va alors se dessiner tant sur le plan de la conscience, qui demeure cependant médiocre, que sur le plan respiratoire, à tel point que l'on peut effectuer une extubation le 4 octobre 1971. Le 6 octobre 1971, Nicolas est transféré dans le service du Professeur MOZZICONACCI.

Le 19 octobre, l'état est de nouveau très inquiétant : Il existe de gros troubles de la vigilance qui vont dès lors s'installer et persister en s'aggravant ; à l'hypotonie massive fait maintenant place un état d'hypertonie indiscutable avec syndrome pyramidal bilatéral : phénomène de triple retrait, signe de Rossolimo, trépidations épileptiques du pied, réflexes diffusés, cutanés plantaires en extension ; enfin, les troubles respiratoires se majorent avec épisodes de plus en plus répétés et prolongés d'apnées : trois types de mani-

festations dominent à ce moment le tableau respiratoire =

1°- Episodes d'hyperpnée de quelques heures,

2°- Pauses plus ou moins prolongées,

3°- Apnées avec cyanose.

En outre, il faut noter l'existence, dans les derniers jours, de mouvements anormaux des globes oculaires vers la droite ou la gauche, mais sans nystagmus vrai, et d'autre part de crises convulsives répétées.

Le 9 janvier 1972 (13 mois), l'enfant décède après une aggravation progressive avec coma profond et encombrement broncho-pulmonaire majeur.

La vérification anatomo-pathologique est effectuée le 11 janvier 1972, soit 40 heures après le décès.

- A l'examen macroscopique, des viscères, on ne constate guère qu'un foie jaune rougeâtre, pesant 500 à 600 g et l'absence de rein gauche.

- L'examen histo-pathologique confirme l'agénésie rénale gauche, objective une stéatose hépatique assez diffuse microvacuolaire, enfin met en évidence au niveau des poumons une broncho-pneumopathie non spécifique avec aspect de pneumonie réticulée hypertrophique.

- Etude neuro-pathologique

Sur le plan macroscopique :

Cerveau 750 g. Il existe un élargissement net des sillons dans la moitié antérieure du cerveau, la face orbitaire des lobes frontaux et les pôles temporaux paraissent ra-

mollis. Il existe une asymétrie de longueur des deux hémisphères : 15 cm pour le droit - 17 cm pour le gauche. Cette asymétrie est due essentiellement à un pôle occipital plus long à gauche qu'à droite.

Le reste est normal.

A la coupe : Lésions multiples disséminées frappant :

- le cortex : En avant le cortex orbitaire est très mince et mou. En arrière il existe une atrophie dure du cortex de la face interne du lobe pariéto-occipital et également en dehors au niveau de P2.

- la substance blanche : ramollissements multiples bilatéraux mais non symétriques (grossièrement symétriques). Il s'agit de cavités à limites nettes, remplies d'un feutrage plus ou moins dense.

- la partie toute antérieure du corps calleux, les pilliers du trigone et peut-être la commissure antérieure, paraissent le siège d'une nécrose.

- Petits foyers dans le noyau caudé

Dans le tronc cérébral, nécrose du locus niger et de la partie adjacente du pied et des pyramides.

Cervelet, noyaux dentelés, région sous-épendymaire : normaux.

- A l'examen microscopique

Il existe des lésions sur toute la hauteur du système nerveux central.

La plus grande partie du cortex sur les coupes examinées est atteint de lésions qui siègent soit sur toute sa hauteur, soit seulement sur ses couches superficielles et qui consistent en une prolifération vasculaire très importante avec parfois un aspect spongieux du neuropil, une conservation relative remarquable des neurones qui sont cependant parfois un peu pâles et une prolifération et turgescence astrocytaire modérée. Ces lésions sont bilatérales et les segments corticaux restant normaux sont fort rares. L'hypocampe est préservé.

Dans la substance blanche sous-corticale, il existe des lésions de nécrose bilatérales et symétriques frappant le cingulum, le centre ovale, les régions fronto-pariétales et dans la région pariéto-occipitale la substance blanche, au-dessus de la corne occipitale, et dans l'axe de P2. Ces lésions sont d'importance variable. Tantôt nécrose kystique complète avec corps granuleux, tantôt démyélinisation diffuse sans destruction tissulaire, sans nécrose, tantôt aspect spongieux de la substance blanche. Il existe également des lésions nécrotiques dans le corps calleux.

Dans les noyaux gris centraux, lésions de nécrose plus ou moins complète bilatérale et symétrique, dans le noyau caudé qui est atrophique, la partie externe du putamen, les noyaux internes du thalamus. Ces lésions se présentent surtout sous l'aspect de la spongiose : prolifération vasculaire, réaction astrocytaire modérée, préservation neuronale relative, bien qu'en certains points, notamment au niveau de la tête du noyau caudé, il existe des foyers symétriques de nécrose complète avec envahissement par des corps granuleux.

Les corps granulaires ne sont pas intacts ; il existe des lésions de spongiose modérées, mais indiscutables.

Dans le cervelet, lésions segmentaires d'atrophie corticale avec disparition complète des grains et des cellules de Purkinje et gliose.

Dans le tronc cérébral :

- dans les pédoncules, lésions de spongiose et de nécrose dans le locus niger et volumineux foyers de spongiose symétrique dans la calotte et dans les tubercules quadrijumeaux inférieurs (seuls examinés),

- dans la protubérance, presque toute la calotte est siège de lésions de spongiose avec prolifération vasculaire importante et préservation neuronale. Il existe également, à la partie inférieure du pied, deux foyers de nécrose complète avec corps granuleux dans le pied,

- au niveau du bulbe, spongiose de la calotte et également des olives,

- dans les olives, la moëlle n'a pas été examinée.

Conclusion :

Ces lésions sont compatibles avec le diagnostic de maladie de Leigh, en raison de l'aspect des lésions à type de spongiose, de leur topographie en foyers symétriques, tantôt dans la substance blanche, tantôt dans la substance grise, notamment dans le tronc cérébral, mais elles sont très particulières par l'importance des lésions dans la substance blanche, mais bien plus encore l'extension considérable des lésions corticales et la présence d'une spongiose dans les corps mamillaires.

°°°

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES

-:-

Un certain nombre d'examens complémentaires ont été effectués durant toute cette période. Leur intérêt est certes inégal ; nous les reportons dans un but de plus grande précision.

I.- Examens non spécifiques

- N.F.S. = 3.400.000 G.R.
  16.500 G.B. - P.N. 32
  L. 56
  M. 4

Plaquettes; 450.000
Calcémie : 92 mg °/₀₀
Glycémie : 0,92 mg °/₀₀

- Electrophorèse des protides
  Protides : 64 g/l
  Albumine : 40%
  $\alpha 1$: 7%
  $\alpha 2$: 22%
  β 16%
  γ 15%

- Immunoélectrophorèse

Préalbumine :	↘	nette
Albumine :	↘	nette
α1 glycoprotéines :	↗	modérée
α1 lipoprotéines :		normale
α2 lipoprotéines :		normale
Haptoglobine :		nette
α2 macro :		normale
Hémopexine :		normale
Transferrine :		normale
B_1A		Complexe
B_1A / B_1C		Normal
IGG :	↗	importante
IGA :	↗	importante
IGM :	↗	importante

- Ionogramme sanguin

Cl :	104 meq/l	Valeurs moyennes
Na :	134	
K :	5	
RA :	9 à 18 meq	

- Ionogramme urinaire

Cl :	18 meq/24 H.
Na :	21 meq/24 H.

- Bilan hépatique

Bilirubine : 5 mg
Cholestérol T : 3,30 - E : 2,50
Lipides : 7,50 g °/oo
Phosphatases : 14 U.B.

Transaminases SGOT : 18 - SGPT : 23

Hanger +

Thymol : 6 (N < 10)

Popper : 14 (N < 20)

- Crase sanguine

Temps de Quick : 100 %

Céphaline-Kaolin : 39"/54"

Fibrinogène : 3g

Rétraction du caillot : +++

TTH	Malade :	Témoin
	3'30 :	3'30
	11'30 :	11'

Temps de reptilase : M/T = 26 "/24"

M + T= 26"

- α 1 Antitrypsine : 384 mg/100 (N < 400 mg %)
- Urée : 0,25 g/l
- Uricémie : 52 mg °/₀₀
- Culot et Addis : normaux
- Fond d'oeil : Normal
- Ponction lombaire : 1 élément

Albumine : 0,40 g/l

Ponction sous-durale : Quelques gouttes de liquide limpide.

albumine : 0,40 g

Radiographie du crâne : normale

Electroencéphalogrammes :

22.10 : Tracé lent. Nombreuses pointes bilatérales un peu plus nombreuses à gauche.

22.11 : Tracé lent. Anomalies paroxystiques.

22.12 : Tracé très anormal, inorganisé, lent, avec nombreuses anomalies comitiales isolées, sans signe de localisation, et anomalies lentes plus monomorphes semblant prédominer dans la région temporo-pariétale droite.

- Radiographie pulmonaire : Aspect hyperclair sans foyer sauf transitoirement le 10 octobre 1971.

- Electrocardiogramme : Normal

- Electromyogramme : Dans les différents muscles examinés (jambier antérieur, quadriceps, grand palmaire et deltoïde), on recueille une activité de fibrillation spontanée très importante par endroits, avec activité d'enfoncement exagérée. Les tracés eux-mêmes sont sensiblement normaux au point de vue forme et richesse des potentiels. Il semble donc s'agir d'une souffrance de la fibre musculaire.

II.- Beaucoup plus importantes par la nature des renseignements qu'elles vont fournir, apparaissent les données suivantes :

1°- Etude du métabolisme des protides

a) Chromatographie des acides aminés

Sanguins sur colonne
Urinaires
} Normale

sauf une α alaninémie augmentée : 5,25 mg/100 ml.

b) Réaction de Brand
Acetest
DNPH
} dans les urines : Négatifs

c) Ammoniémie : 1,60 γ (N < 1,50 γ /ml)

2°- Etude de l'équilibre Acide-Base, de la lactatémie et de la Pyruvicémie

En raison des troubles respiratoires et des perturbations déjà notées, l'équilibre acide-base, la lactatémie et la pyruvicémie ont donné lieu à des vérifications répétées. Les principaux résultats sont rapportés dans les tableaux I et II.

TABLEAU I

	20.9	23.9	1.10	10.10	23.11		8.12	
pH	7,40	7,44	7,30	7,34	7,32	7,36	7,40	7,37
pCO_2 en mm Hg	34	22	20	18	22	33	22	19
Base déficit	(-)3	(-)8	(-)5	(-)8	(-)12	(-)6	(-)10	(-)12
					Avant 4 H de carbogène	Après 4 H de carbogène	Avant 2 H de carbogène	Après 2 H de carbogène

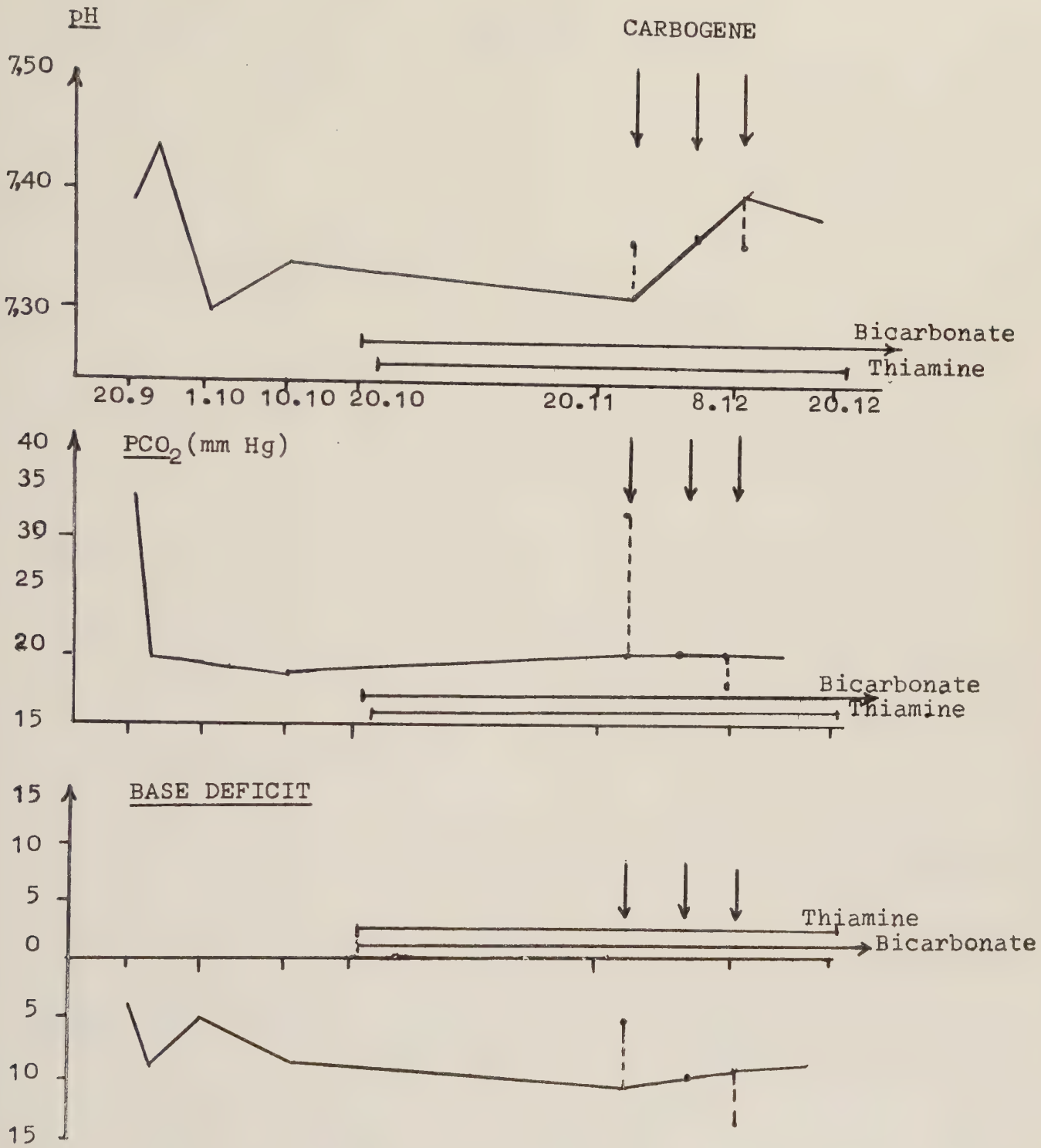
ETUDE DE L'EQUILIBRE ACIDE - BASE

TABLEAU II

	22.9	27.9	4.10	9.10	14.10	8.11	9.11	23.11		8.12		30.12
Lactatémie (N=9-16 mg/100 ml)	54	40	23,4	18,8	49	18,8	26,3	22,6	23	26	19	25
Pyruvicémie (N=0,36-0,59 mg/ 100 ml)	1,7	2,3	0,98	3,78	1,59	1,89	2,3	Avant 4 H de carbogène	Après	Avant 4 H de carbogène	Après	2,14
$\frac{L}{P}$	31,7	17	23,8	4,9	30	13	11,4					11,6

EVOLUTION DE LA LACTATEMIE, DE LA PYRUVICEMIE, ET DU RAPPORT $\frac{L}{P}$

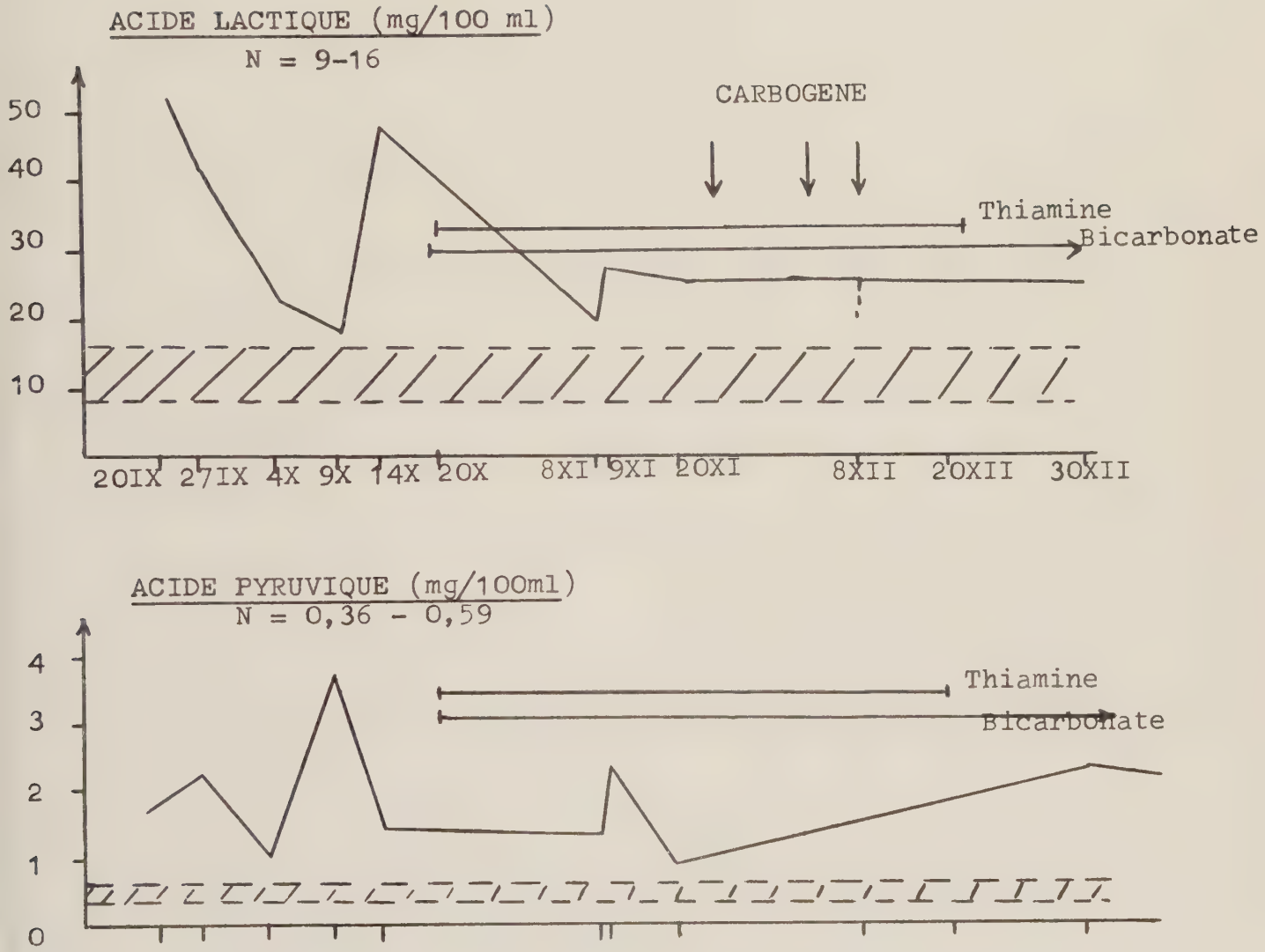
FIGURE 1



Evolution comparative du PH, de la PCO_2 et

du base déficit

FIGURE 2



Evolution de la lactatémie et de la pyruvicémie

Globalement, il existe une hyperventilation permanente coexistant avec :

- une PCO_2 presque toujours inférieure à 25 mm Hg
- une base-déficit modéré = (-)3 à (-)13
- et un PH à peu près normal ou un peu élevé (7,44)

La lactatémie et la pyruvicémie ont toujours été élevées, atteignant des taux compris entre 18,8 et 54 mg/100ml pour la lactate et 0,98 à 3,78 mg/100 ml pour le pyruvate.

Les rapports $\frac{\text{Lactate}}{\text{Pyruvate}}$ ont ainsi varié entre 4,9 et 31,7.

Ces anomalies n'ont pas été corrigées par l'administration :

- de Bicarbonate ½ molaire à la dose quotidienne de 50, puis 75, puis 90 ml du 19 octobre au 9 janvier 1972.

- la Thiamine à la dose de 100 mg/jour par voie intramusculaire, du 21 octobre au 22 décembre 1971, n'a pas non plus modifié l'évolution clinique ou biologique.

- Enfin, dans l'hypothèse d'une hyperlactacidémie secondaire à l'alcalose gazeuse, le malade a été soumis à des inhalations de Carbogène par sonde nasale (concentration en CO_2 7% - Débit 3 l/mn) à trois reprises : 23 novembre durant 4 heures, 3 décembre : 1 heure, 9 décembre pendant 2 heures. Une élévation du pH et de la PCO_2 a été notée lors de la première inhalation. Par contre, l'effet a été quasiment nul aux deuxième et troisième essais, et d'ailleurs l'épreuve a été mal supportée.

Enfin, il faut noter que cette épreuve n'a pas modifié la lactacidémie.

3°- Etude de la glycolyse érythrocytaire

a) Enzymes de la glycolyse érythrocytaire

en µmoles de substrat transformé par ml de globules rouges et par minute

TABLEAU III

	Normal	± σ	Malade
Phosphohexomutase (PHM)	0,58	0,14	0,69
Hexokinase (HK)	0,18	0,03	0,27
Phosphohexoisomérase (PHI)	6,96	1,10	10,2
Phosphofructokinase (PFK)	1,31	0,27	2,3
Aldolase (AL)	0,48	0,13	0,6
Triose Phosphate Isomérase(TPI)	293	55	450
Glycéraldehyde phosphate deshydrogénase (GAPD)	18,6	4,1	21
Phosphoglycérate Kinase (PGK)	28,6	3,5	35,9
Phosphoglycérate Mutase (PGM)	6,06	1,26	7,6
Enolase (ENO)	2,73	0,44	3,2
Pyruvate Kinase (PK)	3,68	0,75	4,2
Lacticodéshydrogénase (LDH)	28,6	2,8	39,4
Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase (G6PD)	1,45	0,26	1,9
6-Phospho-Gluconate-Déshydrogénase (6PGD)	0,76	0,16	1,2

Etude des enzymes de la glycolyse érythrocytaire

Tous ces enzymes de la glycolyse sont normaux ou augmentés (HK - PHI - TPI - PGK - LDH)

b) Taux global de la glycolyse

- La consommation de glucose/heure/ml de globule rouge

  = 1,4 µM(Témoin = 1,07)

- La production de lactate/heure/ml de globule rouge

  = 2,01 µM

- d'où un rapport $\frac{\text{Lactate}}{\text{Glucose}}$ = 0,88 = Normal

La mesure globale de la glycolyse objective donc une activité normale.

c) Dosage des pyridines nucléotides (en n moles/ml de G.R.)

	NAD	NADH	NAD + NADH	$\frac{\text{NADH}}{\text{NAD}}$	NADP	NADPH	NADP + NADPH	$\frac{\text{NADPH}}{\text{NADP}}$
T	84	55	139	0,65	31	16	47	0,54
M	109	105	214	0,96	45,3	30	75,3	0,66

TABLEAU IV

DOSAGE DES PYRIDINES NUCLEOTIDES

Le dosage de ces pyridines nucléotides montre une augmentation du rapport $\frac{\text{NADH}}{\text{NAD}}$ = 0,96 (T = 0,65) et $\frac{\text{NADPH}}{\text{NADP}}$ = 0,66 (T = 0,54).

Le même jour, les dosages plasmatiques du lactate et du Pyruvate donnent :

- Lactate = 234 mg/l
- Pyruvate= 9,83mg/l

d'où un rapport $\frac{\text{Lactate}}{\text{Pyruvate}} = 23,8$.

Ainsi, il apparaît que l'augmentation des rapports érythrocytaires reflète l'augmentation du rapport plasmatique.

d) Etude des substrats de la glycolyse érythrocytaire

TABLEAU V

	Témoin	± σ	Malade	
			4.10.71	19.11.71
Glucose 6 Phosphate (G6P)	31,3	6,8	-	47,7
Fructose 6 Phosphate (F6P)	9,7	1,8	-	19,1
Fructose 1,6 Diphosphate((FDP)	3,8	1,5	2,1	2,6
Trioses Phosphates (Trioses P)	19,2	4,9	-	22,6
3 Phosphoglycérate (3PG)	66,3	7,4	35,7	23,1
2 Phosphoglycérate(2PG)	11,8	2,5	4,3	1,3
Phosphoénol pyruvate (PEP)	17,4	3,8	13	8,7
Pyruvate (Pyr)	-	-	-	-
Lactate (L)	-	-	-	-
Glucose 1,6 Diphosphate (G_1,6DP)	97,4	17	-	69
2,3 Diphosphoglycérate (2,3DPG)	4580	610	3959	4395
Acide Adénosine Triphosphorique (ATP)	1527	180	1788	1240
Acide Adénosine Diphosphorique (ADP)	170	21	-	134
Acide Adénosine Monophosphorique (AMP)	30	-	-	19

Les substrats de la glycolyse sont donc nettement diminués en aval de la glycéraldéhyde phosphate déshydrogénase (3 PG, 2PG, PEP) NAD dépendante et reflétant ainsi probablement l'élévation du rapport $\frac{NADH}{NAD}$.

4°- Etude de la Régulation Glycémique

Un trouble de la néoglycogénèse a été recherché par diverses épreuves.

a) Cycle glycémique = Normal

0,70 - 0,65 - 0,90 - 0,65 - 0,90 g/l
H= 9H - 12 H - 15 H - 18 H - 21 H

b) Epreuve de jeûne couplée avec épreuve au glucagon

L'épreuve est réalisée après 17 heures de jeûne, à la dose de 1 mg/m2 par voie intra-musculaire (Figure 3).

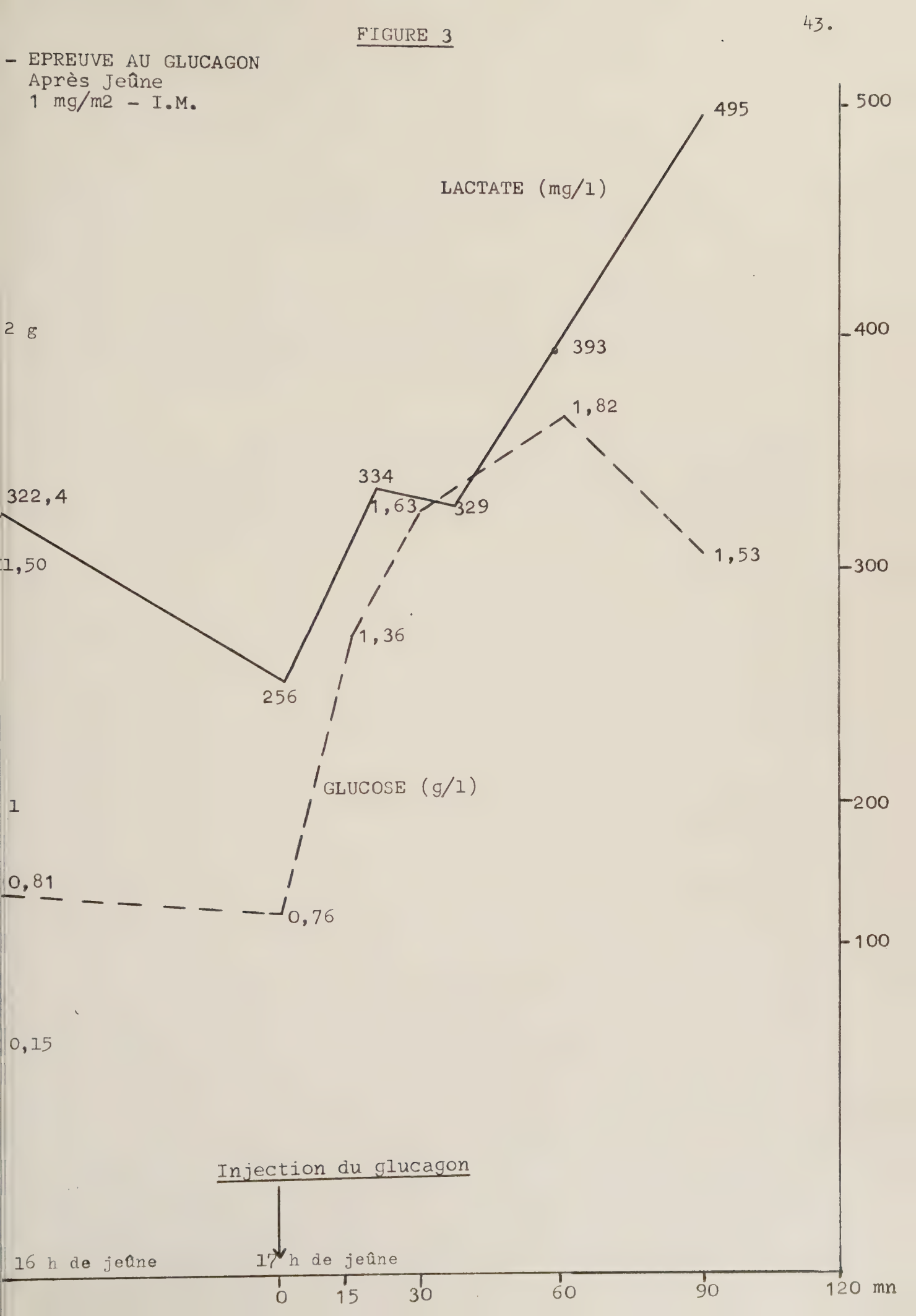
On constate :

- L'absence d'hypoglycémie et de cétose après 16 H de jeûne (Taux = 0,81 g/l).

- Une nette hyperglycémie après injection de glucagon à la 17ème heure de jeûne, et dont le maximum se situe à 1,82 g, 60 minutes après l'injection.

- Une augmentation importante de la lactatémie atteignant 495 mg à la 90ème minute après injection.

FIGURE 3


- EPREUVE AU GLUCAGON
Après Jeûne
1 mg/m2 - I.M.
LACTATE (mg/l)
GLUCOSE (g/l)
495
393
334
329
322,4
256
1,82
1,63
1,53
1,50
1,36
0,81
0,76
0,15
2 g
1
500
400
300
200
100
Injection du glucagon
16 h de jeûne
17 h de jeûne
0
15
30
60
90
120 mn

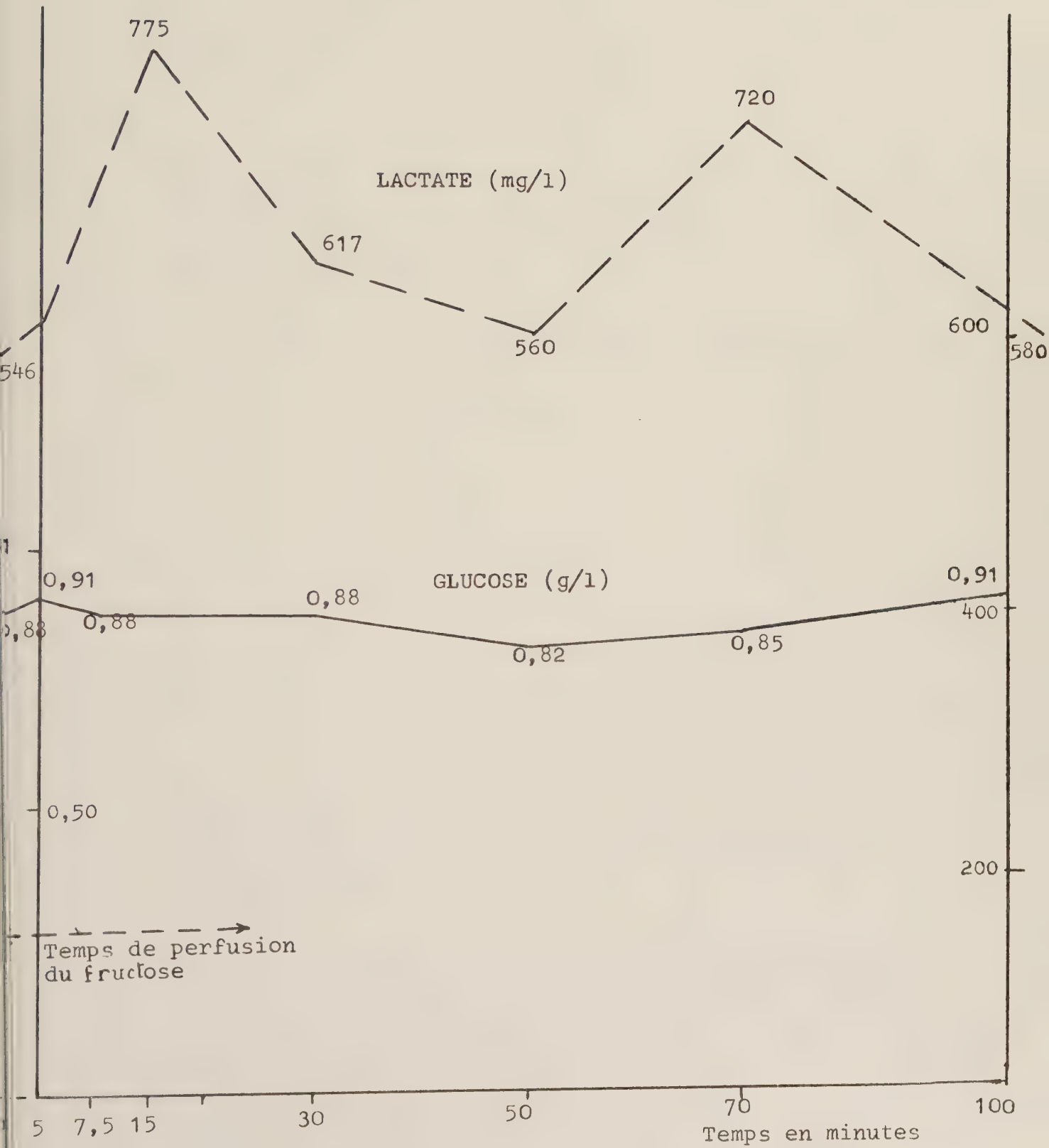
c) Charge en fructose intra-veineux (1 g/kg)
(Figure 4)

Cette épreuve n'entraîne pas d'hypoglycémie (taux le plus bas = 0,82 g/l), mais ne provoque pas non plus d'hyperglycémie nette (0,88 g/l à 30 minutes ; 0,91 g/l à 100 minutes).

On constate d'autre part une ascension de la lactacidémie à la 15ème minute (775 mg/l) avec retour au taux de base (560 mg) à la 50ème minute, suivi d'un deuxième pic à 720 mg à la 70ème minute.

FIGURE 4

II - CHARGE EN FRUCTOSE
Intraveineux (1 g/kg)



d) Charge en α alanine (Figure 5)

Pour tester la réponse du malade à un apport massif d'un acide aminé glucoformateur, nous avons effectué une charge en α alanine à la dose de 500 mg/kg per os.

1. Une hyperglycémie franche est notée dès la 15ème minute (temps 0 = 0,78 g/l ; t 15' = 1,28 g/l), alors que chez les témoins on note une chute glycémique initiale (t 15' = 0,75 g/l) suivie d'une ascension progressive jusqu'à la 90ème minute (t 90' = 0,95 g/l).

2. La lactacidémie subit peu de variations :

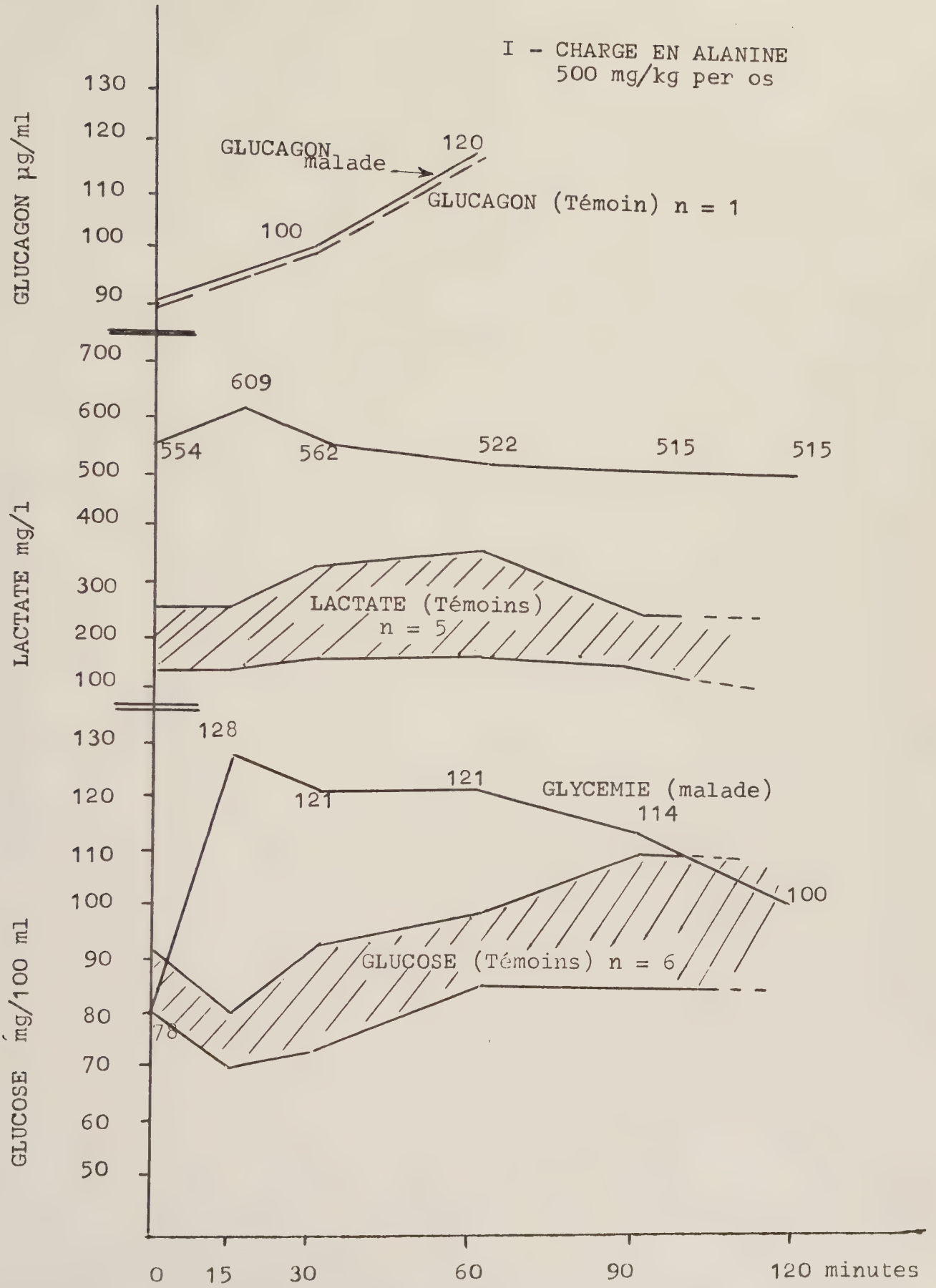
to = 554 mg/l
t15 = 609
t30 = 562
t60 = 522
t90 = 515
t120= 515

3. La glucagonémie mesurée simultanément aux temps 0, 30, 60 minutes, montre une réponse identique au témoin.

4. Le taux sérique initial d'alanine (Figure 6) est élevé chez le malade (5,25 mg/100 ml - N < 0,35) et la courbe objective une ascension très importante à 29,3 mg/100 ml à la 60ème minute et la persistance d'un taux élevé (23 mg) à la 2ème heure.

L'hyperglycémie précoce peut être éventuellement expliquée par une glycogénolyse en rapport avec la sécrétion de glucagon ; encore que cette hyperglycémie initiale ne soit pas observée chez les témoins.

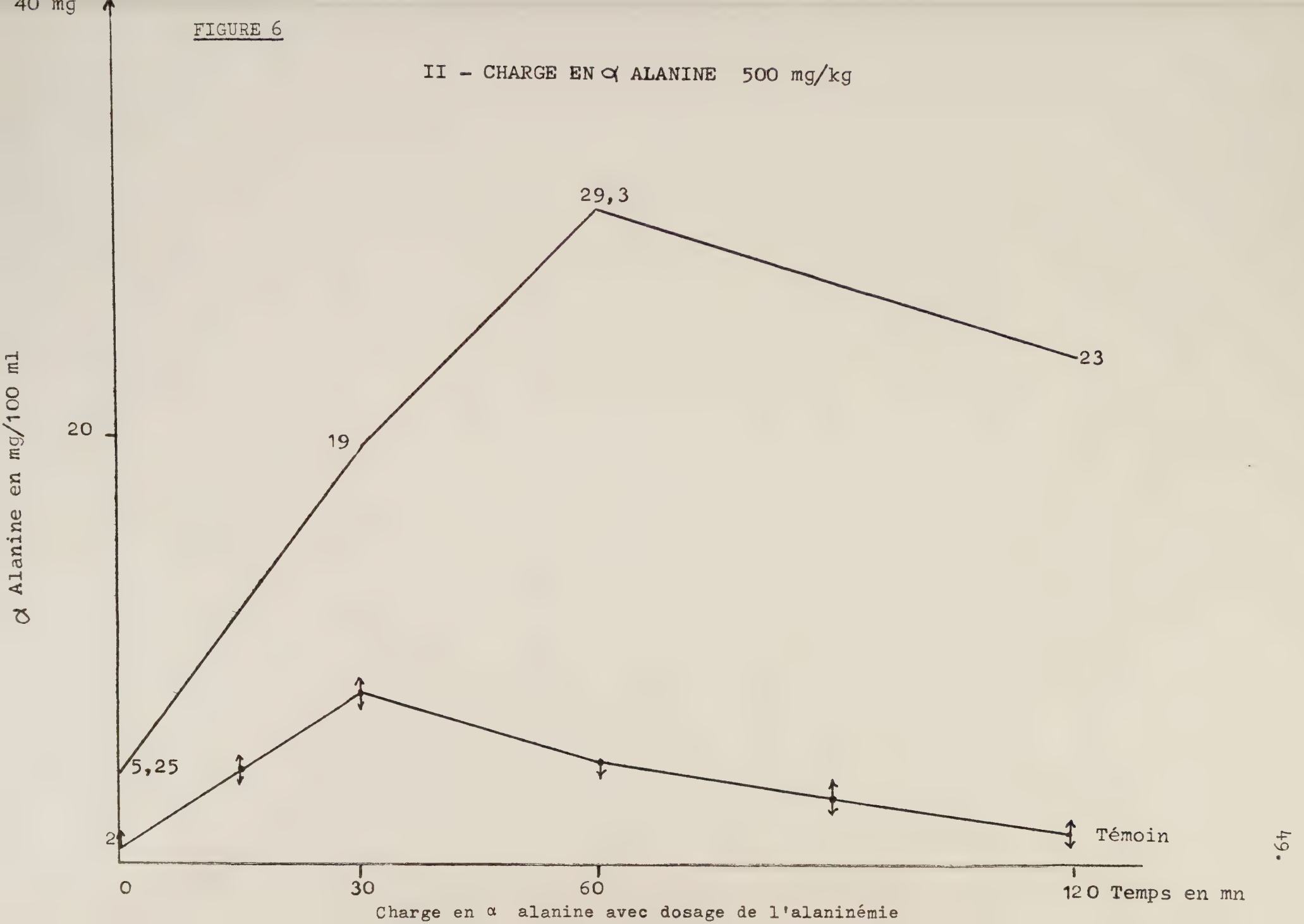
D'autre part, la persistance d'un taux élevé d'alanine à la 3ème heure suggère un défaut de transamination en pyruvate.



Charge en α Alanine avec détermination de la glycémie, lactatémie, glucagonémie

FIGURE 6

II - CHARGE EN α ALANINE 500 mg/kg



e) Charge en lactate (Figure 7)

Effectuée avec une solution de lactate M/6 à la dose de 20 ml/kg, injectée en 45 minutes.

- Avant vitaminothérapie B1 : On note une discrète ascension glycémique (81 → 91 mg/100 ml), mais par contre une élévation notable du lactate (332 → 783 mg/l) avec rétention à la 150ème minute. A ce moment, le taux : 466 mg/l est encore supérieur au taux initial (332).

- Sous vitaminothérapie B1 (100 mg/jour - I.M.)

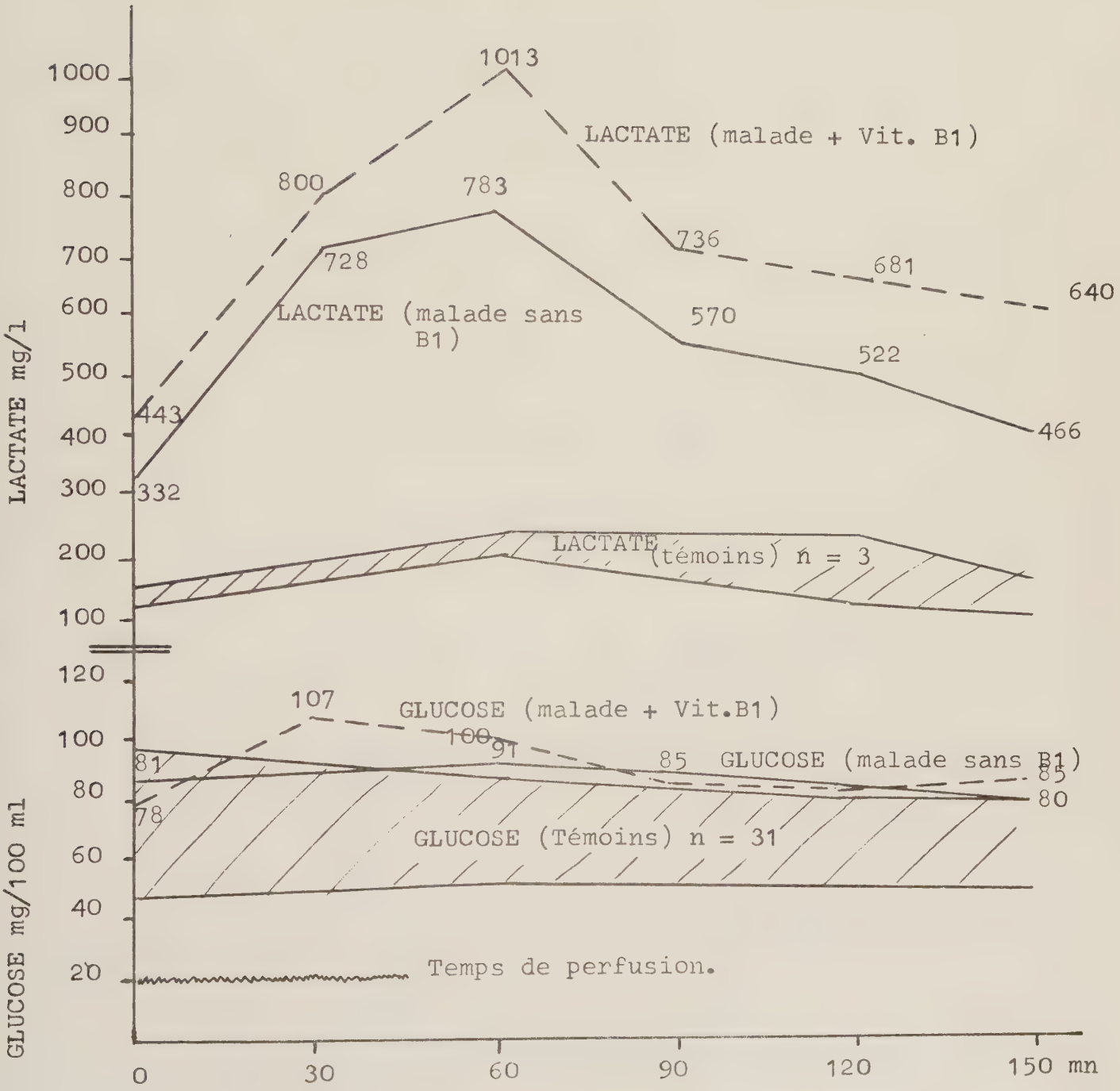
L'ascension glycémique est plus notable (78 → 107 mg/100).

Par contre, il existe une élévation majeure de la lactacidémie (443 → 1013 mg/l à 60 minutes), avec persistance d'une rétention importante (640 mg/l) à la 150ème minute.

- La vitaminothérapie B1 n'a donc pas modifié de façon significative l'épreuve de charge en lactate.

FIGURE 7

CHARGE EN LACTATE (M/6) 20 ml/kg avant et après vitamine B1



Charge en Lactate avec détermination de la lactatémie et de la glycémie

5°- Dosages enzymatiques

(Laboratoire Professeur CARTIER - Professeur agrégé LEROUX - Madame C. MARSAC)

Effectués sur échantillons hépatiques prélevés 15 minutes après le décès, immédiatement enveloppés de papier aluminium et conservés initialement dans du carboglace de façon très temporaire, puis au congélateur à - 20° C.

Les dosages ont été effectués à six reprises (le premier le 9 mars 1972 : 60 jours après le décès), et ont porté sur trois enzymes :

- Pyruvate carboxylase (PC)
- Phospho-énol-pyruvate-carboxylase (PEPCK)
- Fructose Diphosphatase (FDPase)

a) Principes de dosage

1. PC

$$\text{Pyruvate} + CO_3H^- + \text{ATP} \xrightarrow[\substack{\text{Acetyl CoA} \\ mg^{++}}]{\text{PC}} \text{Oxaloacetate} + \text{ADP}$$

2. PEPCK

$$\text{Phosphoenol-pyruvate} + CO_3H^- + \text{IDP} \underset{\text{PEPCK}}{\rightleftharpoons} \text{Oxaloacetate} + \text{ITP}$$

$$\text{oxaloacetate} + \text{NADH} \xrightarrow[\text{Malate deshydrogénase}]{} \text{Malate} + \text{NAD}$$

3. FDPase = Dosage photométrique

$$\text{Fructose diphosphate} \xrightarrow[\text{FDPase}]{} \text{Fructose-6-Phosphate} + PO_4^{--}$$

$$\text{Fructose-6-Phosphate} \xrightarrow[\text{Phospho-hexo-isomérase}]{} \text{Glucose 6 Phosphate}$$

$$\text{Glucose-6-Phosphate} + \text{NADP} \xrightarrow[\substack{\text{Glucose-6-}\\\text{Phosphate-}\\\text{déshydrogénase}}]{} \text{6-phosphogluconate} + \text{NADPH}$$

b) Techniques de dosage

0,5 g de l'échantillon a été placé dans 0,5 ml d'un tampon d'extraction composé de saccharose (0,2 mM) ; TEA (0,2 mM) ; EDTA (1 mM) ; dithiotreitol (1 mM).

Puis après pottérisation jusqu'à homogénéisation complète, l'échantillon a été scindé en deux parties : une fraction pour le dosage de la FDPase et une autre fraction permettant le dosage de la PC et de la PEPCK. Cette deuxième fraction a subi une double congélation et décongélation puis une lyophylisation avant d'être centrifugée à 2000 tours/mn.

c) Détermination de l'activité de la Pyruvate carboxylase

Elle a été effectuée selon la méthode de UTTER et KEECH.

Le dosage ainsi a été entrepris sur l'oxaloacétate marqué, grâce à la fixation de bicarbonate $^{*}C_{14}$ sur le pyruvate.

Les 28 et 30 juin 1972, deux dosages ont été effectués après avoir fait incuber l'enzyme préalablement avec de la Biotine (5 mM) pendant une heure. Des dosages comparatifs sans Biotine ont été effectués le même jour.

d) Dosage de l'activité de la PEPCK

Ce dosage s'effectue selon la méthode de CHANG et LANE, modifiée par remplacement du tampon Imidazole par un tampon Hepès.

Malicodeshydrogénase et NADH ont été apportés de façon à obtenir du malate marqué sur lequel est effectué le dosage.

e) Dosage de la Fructose diphosphatase

Effectuée par spectrophotométrie (appareil EPPENDORF), d'après la méthode de PONTREMOLI Sandro, sur la fraction de l'échantillon n'ayant subi ni double congélation-décongélation, ni lyophylisation.

f) Résultats (en µmoles/mn/g de foie)(Tableau VI)

Ces dosages enzymatiques montrent un taux normal d'activité de la phospho-énol-pyruvate kinase et de la fructose diphosphatase, et, par contre, un taux très faible ou nul (30 juin), d'activité de la pyruvate carboxylase en comparaison du taux des témoins prélevés et dosés dans les mêmes conditions techniques.

Le taux de pyruvate carboxylase, dans le meilleur cas, est de 0,45 µm/mn /g, donc encore inférieur au 1/10e de la valeur la plus basse du témoin.

Enfin, l'adjonction de Biotine in vitro n'a apporté aucune modification (dosages du 28 et 30 juin 1972).

TABLEAU VI

PYRUVATE CARBOXYLASE		9.3.72	14.3	16.3	20.3	28.6	30.6
	Malade	0,11	0,15 et 0,11	0,45 et 0,38	0,05	0,23 0,23	nulle
	Témoin n = 1	5 à 15 µm/mn/g				(+) (-) Biotine	
PEPCK	Malade	9,4	11,2	13,25			
	Témoin	10 à 30µm/mn/g de foie					
FDPase	Malade	1,81-2,2	2,15	1,5	2,12	5,73	
	Témoin	1 à 5 µm/mn/g de foie					

RESULTATS COMPARATIFS DES DOSAGES ENZYMATIQUES

(PC, PEPCK,FDPase)

EN RESUME

L'observation de ces deux cas familiaux que nous venons de rapporter, objective la similitude du tableau clinique présenté.

I- Sur le plan clinique

Après une période de latence de 9 mois pour Vincent et 6 mois ½ pour Nicolas, se sont installées des manifestations progressivement évolutives dont l'aboutissant a été le décès. Les éléments principaux de la maladie consistaient en troubles respiratoires, troubles de vigilance allant jusqu'au coma, troubles neurologiques avec hypotonie initiale laissant bientôt la place à une spasticité, convulsions, anomalies des mouvements oculaires, retard psychomoteur. Dans les deux cas, l'examen anatomopathologique cérébral a confirmé le diagnostic d'encéphalite nécrosante subaiguë de Leigh-Feigin-Wolf.

II- Sur le plan biologique, seule l'observation de Nicolas a pu être détaillée. Elle permet d'objectiver certaines anomalies biologiques :

1. Perturbation permanente de l'équilibre acide-base à

type d'hypocapnie avec base déficit modéré (-3 à -13) et pH sensiblement normal (7,30 - 7,44).

2. Une hyperlactatémie (188 à 540 mg/l avec hyperpyruvicémie (9,83 - 37,4 mg/l) et hyper α alaninémie (5,25 mg/100 ml) . Ces éléments s'accompagnent d'un rapport Lactate/Pyruvate variable le plus souvent entre 12 et 18 avec une valeur moyenne à 14.

3. Absence d'anomalie de la glycolyse érythrocytaire

4. Absence d'hypoglycémie et de cétose

5. Enfin les dosages enzymatiques effectués à six reprises ont objectivé un déficit subtotal en pyruvate carboxylase hépatique non influencé par la Biotine 0,05 à 0,3 µmoles/mn/g - Normale : 5 à 15µm/mn/g.

°°°

ANALYSE DE LA LITTERATURE

-:-

Après étude de la littérature, 130 cas environ d'Encéphalite Nécrosante Subaiguë Infantile peuvent être répertoriés. Ils permettent d'en déduire les caractéristiques essentielles du tableau clinique de cette maladie.

A) ETUDE CLINIQUE

1. Génétique

Le caractère familial est un élément souvent noté: Ainsi, dans notre observation, nous relatons les cas de deux frères ; PINCUS, en 1972, fait état de 48 cas prouvés par examen anatomo-pathologique et étudiés sur le plan familial = 26,8% des éléments de la fratrie sont trouvés atteints. Ce chiffre est très proche du théorique, 25%, représentant le pourcentage de l'hérédité autosomique récessive. Un taux élevé de consanguinité est d'ailleurs noté dans ce même rapport.

Enfin, il faut noter qu'il semble exister une prépondérance dans le sexe masculin (3 garçons pour 2 filles).

2. Age de début

Le début se situe habituellement entre 3 mois et 1 an, de sorte qu'il existe pratiquement toujours un intervalle libre de quelques mois absolument normal entre la naissance et les premières manifestations.

Dans 59% des cas, c'est avant 1 an qu'apparaissent les premiers signes, et avant l'âge de 2 ans, 91% des cas sont entrés dans la maladie.

Enfin, bien que très rare, on signale trois cas de début à l'âge adulte (FEIGIN et GOEBEL, 1969 - SOLHEID, 1971); à l'opposé, deux observations à début néonatal ont été rapportés.

3. Modalités du début

Les modalités de début sont variables, mais apparaissent insidieuses dans 70% des cas, la symptomatologie devenant d'autant plus variée que les manifestations initiales apparaissent plus tardivement.

Parmi les premiers signes motivant la consultation, le retard psychomoteur est le plus fréquent : 70% des cas environ. Très souvent, s'y associent asthénie, anoréxie, amaigrissement. Les convulsions inaugurales sont retrouvées dans 25% des observations. Enfin, peuvent être notés moins fréquemment : troubles de conscience voire coma, troubles de la marche, hypotonie, hémiplégie, nystagmus, tachypnée, décalage thermique.

4. Aspect clinique de la maladie

Le tableau clinique réalisé est caractéristique par l'association de plusieurs syndromes, parmi lesquels prédominent :

- Régression mentale,
- Troubles neurologiques,
- Anomalies oculaires,
- Troubles respiratoires.

a) La régression mentale est constante, initialement traduite par un état d'apathie, d'indifférence et d'agitation ; elle va s'accentuer rapidement.

b) Les troubles neurologiques sont dominés par l'hypotonie, maître-symptome, surtout axiale, elle peut également intéresser les membres plus tardivement ; elle fait souvent place à un état de spasticité avec syndrome pyramidal.

Les crises convulsives sont fréquentes (environ 35% des cas), à type de crise généralisée.

Enfin, des mouvements anormaux (de type cérébelleux ou extra-pyramidal), des syndromes déficitaires variés, une atteinte des nerfs crâniens (3ème et 12ème paires) ont été décrits.

Le fond d'oeil est le plus souvent normal. La ponction lombaire également, bien qu'une albuminorachie un peu élevée ait été signalée (13 cas cités par PINCUS). L'électroencéphalogramme n'a rien de spécifique et objective assez fréquemment l'existence de rythmes lents, mais il peut être

tout à fait normal.

Enfin, l'encéphalographie gazeuse n'apporte rien de plus au diagnostic, montrant quelques fois une atrophie cérébrale diffuse, mais demeurant le plus souvent normale et n'étant pas d'ailleurs sans dangers chez ces malades, car elle a pu dans certains cas déterminer une exacerbation aiguë de la maladie.

c) Les anomalies oculaires sont très souvent retrouvées et apportent un élément d'orientation diagnostique.

Ils réalisent volontiers des mouvements anormaux des globes oculaires, sans nystagmus vrai, mais peuvent également consister en paralysies oculomotrices, fixité du regard, absence ou lenteur du réflexe photomoteur, voire cécité vraie.

d) Enfin, les troubles respiratoires sont parmi les plus fréquents et des plus caractéristiques, et vont du simple accès de "soif d'air" jusqu'à la respiration de type Cheynes-Stokes. En fait, le plus souvent, ils réalisent des accès dyspnéiques plus ou moins aigus avec manifestations d'encombrement surajouté fréquentes.

La radiographie pulmonaire n'est donc d'aucun secours diagnostique.

e) Reste à signaler la fréquence des troubles digestifs (anorexie, vomissements), s'exagérant lors des poussées de la maladie, pouvant déterminer un état de déshydratation, mais conduisant quasi constamment à un retard staturo-pondéral.

L'évolution de la maladie, quelqu'en soit le traitement, se fait inévitablement vers la mort. Cette évolution se fait soit d'une seule tenue, soit avec rémissions (25% des cas environ). Cette rémission, souvent brève, durant de une à quelques semaines, est rarement totale, mais bien plus volontiers traduite par une amélioration de l'état général ou par la résolution d'un épisode respiratoire.

La durée totale de l'affection varie ainsi de quelques semaines, voire quelques heures à plusieurs années, mais en fait l'issue fatale se situe le plus souvent entre 1 et 2 ans, ayant donc duré, dans la majorité des cas, entre six et 18 mois.

B) ETUDE BIOLOGIQUE

1. Dans la majorité des cas, aucune anomalie n'est rapportée, ou le cas échéant, leur donnée n'apporte guère de lumière à la compréhension de la maladie.

2. Beaucoup plus intéressantes sont les observations objectivant une hyperlactatémie et une hyperpyruvicémie.

Ces deux anomalies fondamentales ont bien souvent été le point de départ de recherches plus approfondies.

1°- Parmi ces observations, certaines ont donné lieu à des explorations plus ou moins poussées, mais sans aboutir à un résultat précis : BORIT - DAYAN - DE VILLARD - WORSLEY.

2°- D'autres au contraire ont mis en relief l'existence d'un déficit enzymatique en pyruvate carboxylase hépatique : HOMMES - TANG - GROVER - notre observation.

3°- Enfin, certaines études partant d'analogies cliniques avec l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, se sont orientées vers un trouble du métabolisme thiaminique : GREENHOUSE - CLAYTON - GIRARD - COOPER - PINCUS.

4°- Deux observations se classent un peu à part, car bien qu'objectivant un déficit en pyruvate carboxylase, elles ne sont pas décrites comme maladie de Leigh-Feigin-Wolf.

- L'une d'elles pourtant en paraît bien proche, sinon assimilable : observation de YOSHIDA ;

- L'autre, par contre en est bien différente tant sur le plan clinique que biologique : observation de BRUNETTE.

Après avoir rappelé le métabolisme du pyruvate puis de la thiamine, nous analyserons ces diverses observations afin d'essayer d'en tirer une déduction pathogénique.

3. Métabolisme de l'acide pyruvique

L'acide pyruvique provient de la dégradation du glucose par la voie d'EMBDEN-MEYERHOF et fait suite à l'acide phospho-3-glycérique, selon une réaction à trois étapes nécessitant pour chacune d'elles un enzyme différent, et que l'on peut représenter globalement :

Acide phospho-3-glycérique + ADP $\rightleftharpoons$ Acide pyruvique + ATP

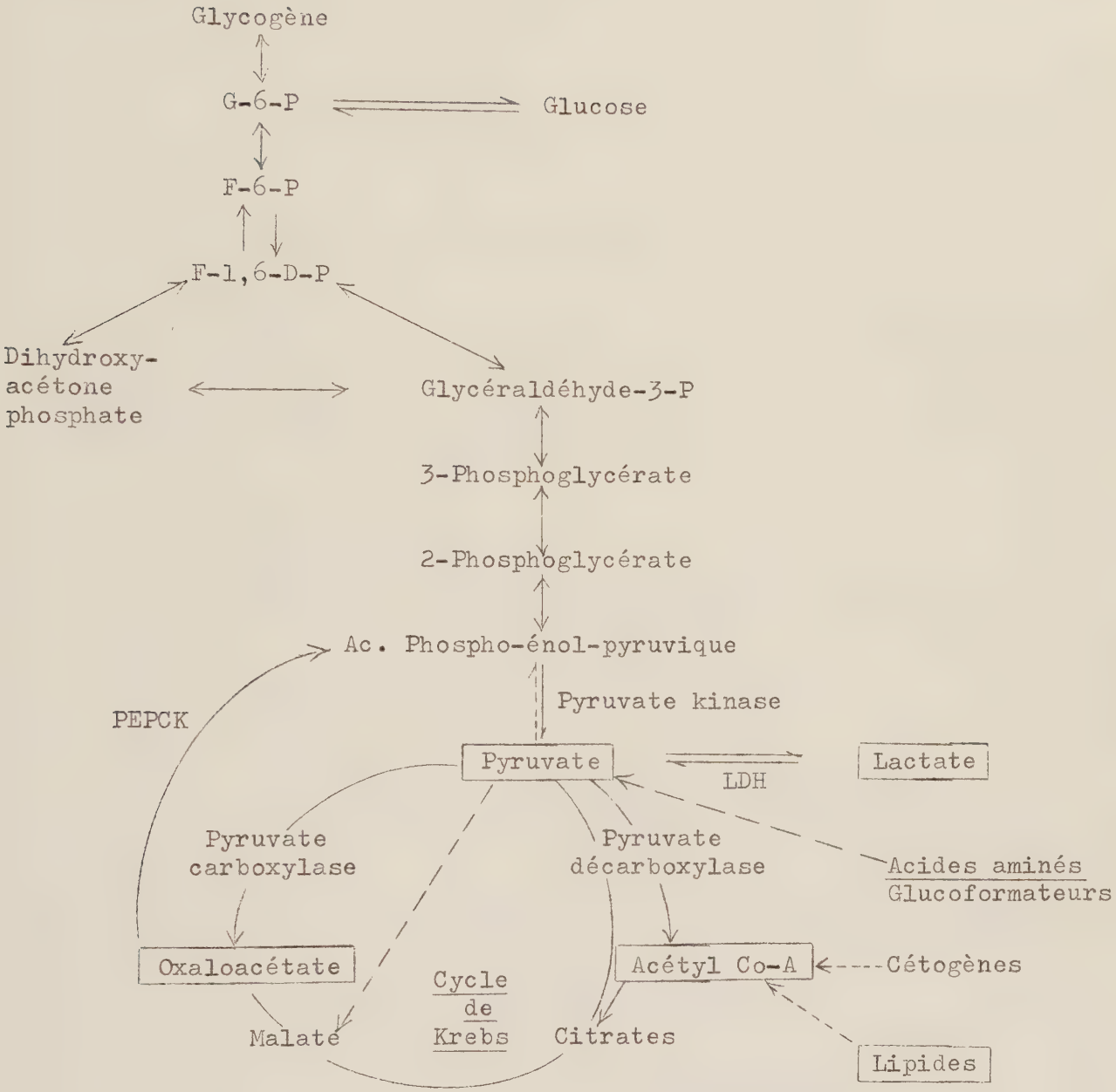


FIGURE 8

Cycle de KREBS - Néoglycogénèse

Dès lors, plusieurs voies s'offrent à cet acide pyruvique : soit en anaérobiose, soit en aérobiose.

1. En anaérobiose

L'acide pyruvique peut d'abord aboutir à l'acide lactique sous l'influence d'une lactidéshydrogénase (LDH)

$$\text{Pyruvate} + \text{NADH} \rightleftharpoons \text{Lactate} + \text{NAD}$$

Plus accessoirement, à l'état normal, en anaérobiose, il faut noter la possibilité de retour au phospho-énol-pyruvate et d'une transformation Pyruvate ⟶ Malate sous l'effet d'une carboxylase malique.

2. En aérobiose

L'acide pyruvique passe par le cycle de Krebs et subit une oxydation par les mitochondries.

Ainsi,deux réactions sont possibles :

- carboxylation avec formation d'oxaloacétate
-- décarboxylation aboutissant à l'écétyl COA.

a) La carboxylation peut se faire selon trois modes:

1°- $\text{Pyruvate} + CO_2 \xrightarrow[\text{Pyruvate carboxylase}]{\text{ATP}} \text{Oxaloacétate}$

2°- $\text{Pyruvate} + CO_2 + \text{NADPH} \longrightarrow \text{Malate} + \text{NADP}$

$\text{Malate} + \text{NAD} \longrightarrow \text{Oxaloacétate} + \text{NADH}$

L'enzyme de la réaction est la carboxylase malique.

3°- Pyruvate ⟶ Phospho-énol-pyruvate

Pyruvate kinase

Phospho-énol-pyruvate + CO_2 —ITP→ Oxaloacétate

Phospho-énol-pyruvate carboxylase

A l'état physiologique, in vivo, il semble bien établi que les deux dernières voies sont accessoires et que la formation d'oxaloacétate soit due essentiellement à la pyruvate carboxylase.

b) La décarboxylation oxydative se fait en deux étapes aboutissant initialement à l'acétaldéhyde, puis à l'acétyl-CoA.

Cette décarboxylation se fait par l'intermédiaire d'une pyruvate déshydrogénase dont l'activité nécessite la présence de magnésium, d'acide lipoïque, et surtout de thiamine pyro-phosphate (TPP).

Pour résumer, on peut dire qu'il y a schématiquement deux grandes voies de dégradation pour le pyruvate :

- L'une est la voie de la néoglycogénèse et aboutit, grâce à la pyruvate carboxylase, à l'oxaloacétate.

- L'autre est une voie d'oxydation aboutissant à l'acétyl-CoA grâce à la pyruvate déshydrogénase dont le cofacteur est la TPP.

4°- Métabolisme de la Thiamine

La thiamine de l'organisme a essentiellement une source alimentaire.

Après absorption, la vitamine B1 ou thiamine, subit l'action d'une thiamine pyrophosphorylase aboutissant à la formation de thiamine pyrophosphate (TPP) :

$$\text{Thiamine} + \text{ATP} \xrightarrow[\text{Thiamine pyrophosphorylase}]{} \text{TPP} + \text{AMP}$$

a) Cette thiamine pyrophosphate ou TPP est le coenzyme de la pyruvate déshydrogénase et intervient dans les réactions de décarboxylation des acides α cétoniques et de transacétolisation.

Or, la pyruvate déshydrogénase qui catalyse la trans formation du pyruvate en Acétyl-CoA, est en fait un système enzymatique constitué de trois fractions successives déterminant un enchaînement de trois réactions dont l'aboutissement est l'acétyl-CoA :

a) $\underline{\text{Pyruvate}} \xrightarrow[\text{-E}_1\text{-pyruvate décarboxylase (coenz- = TPP)}]{\text{mg++}} \text{CO}_2 + \text{acétaldéhyde}$

b) Acétaldéhyde + Acide lipoïque $\xrightarrow[\text{-E}_2\text{- dehydrolipoil transacétylase}]{\text{S-S}}$ Acide acétyl déhydrolipoïque

c) Acide acétyl déhydrolipoïque + SH-CoA $\xrightarrow{-E_3\text{-dehydrolipoil déshydrogénase}}$ Acétyl-CoA+Acide déhydrolipoïque

Acide déhydrolipoïque + NAD → Acide lipoïque + NADH

Ainsi,la décarboxylation de l'acide pyruvique aboutit à l'acétyl-CoA grâce à une pyruvate déshydrogénase, système enzymatique complexe, dont le coenzyme est la TPP.

b) La deuxième destinée de la TPP est d'être transformée en T.T.P.

En effet, la TPP est en équilibre avec la thiamine triphosphate ou TTP, l'enzyme catalysant la réaction est la TPP-ATP phosphoryl transférase TPP + ATP $\rightleftharpoons$ TTP + ADP. La TTP paraît être la forme active de la thiamine, notamment du point de vue neurologique.

5°- Etude des diverses observations

Partant des données métaboliques que nous venons de voir, deux tendances pathogéniques se sont fait jour :

- L'une postule un trouble du métabolisme du pyruvate,
- L'autre avance un trouble du métabolisme thiaminique.

1. Observations mettant en relief une hyperlactatémie et une hyperpyruvicémie.

a) Observation de R. DE VILLARD

Il s'agit d'un enfant âgé de 3 ans, né à terme après une grossesse et un accouchement normaux. Le poids de naissance est de 3,500 kg. Le développement psychomoteur s'est

effectué tout à fait normalement jusqu'à l'âge de 3 mois où sont apparus progressivement : des mouvements oculaires anormaux à type de nystagmus lent et des troubles du tonus à type d'hypotonie axiale et des membres. Enfin, une grande passivité est notée : sourire immotivé, mauvaise tenue de la tête, absence de début de préhension.

- Dans les antécédents, on retrouve la notion de parents non consanguins et l'existence dans la fratrie, dont cet enfant est le 8ème, d'une soeur âgée de 6 ans et porteuse d'un bec-de-lièvre avec fente palatine et d'une autre soeur décédée à 7 mois d'une encéphalopathie indéterminée.

- Examens complémentaires :

. Numération formule sanguine, calcémie, phosphorémie, phosphatases, coagulation sont normales ;

. Fond d'oeil et liquide céphalo-rachidien : normaux ;

Electroencéphalogramme : Aspect irrégulier et peu volté surtout en temporo-occipitales gauches ;

. pH et ionogrammes : normaux;

. Glycémie à jeûn et après 12 Heures de jeûne : normale.

. Lactacidémie : 32,2 - 26,6 - 33,8 - 22,5 - 13,8 mg/100,

soit en moyenne 26 mg (N = 6 - 16).

Pyruvicémie : 1,31 - 1,38 - 1,31 - 1,38 - 0,76 mg/100 ml,

soit en moyenne 1,22 mg (N = 0,4 - 0,6)

. Charge en lactate

Temps	pH	Lactatémie
0	7,31	29 mg %
1	7,31	36,5
2	7,42	30,1
3	7,42	24,4

TABLEAU VII

b) Observation de WORSLEY et coll.

1.- Cas N°1 : Il s'agit d'un garçon de 17 mois hospitalisé pour troubles neurologiques. Son développement psychomoteur paraît tout à fait normal jusqu'à l'âge de 15 mois½. A cette date, quelques heures après une vaccination antipoliomyélétique, il présente une crise convulsive généralisée et une semaine plus tard sa démarche devient ataxique.
C'est en raison de la similitude avec un frère de cet enfant, décédé 7 ans auparavant, que les parents l'ont fait hospitaliser.

Durant les trois premières semaines d'observation, on relève d'une part une ataxie progressivement croissante et s'accompagnant d'un tremblement intentionnel ; d'autre part des épisodes de polypnée de quelques heures, majorant l'ataxie et s'associant parfois, lorsqu'ils sont prolongés, à une cyanose avec refroidissement des extrêmités. Enfin, on note des mouvements anormaux de type convulsif, mais sans perte de conscience.

L'évolution s'est faite vers la mort au bout de 7

mois, durant lesquels la régression psychomotrice est devenue de plus en plus importante, les accès de polypnée de plus en plus fréquents avec souvent infection surajoutée ; enfin une hypotonie, des signes pyramidaux et une atrophie optique bilatérale se sont dévoilés.

Traitement : bicarbonate puis citrate.

- Examens complémentaires :

. Numération formule sanguine, ionogramme : normaux, en dehors d'une chlorémie un peu élevée (102 à 115 meq/l)

. Bilan hépatique normal
. Phosphore : 30 à 40 mg/l

. Ponction lombaire : Albuminorachie = 0,40 g/l
. Electroencéphalogramme : Tracé d'allure paroxystique.
. Bicarbonates : 12 à 19 meq/l
pH = 7,28 à 7,36
. Chromatographie des acides aminés
hyperaminoacidurie globale
. Lactatémie : 305 à 387 mg/l avec un pic à 540 mg/l (polypnée)
Pyruvicémie : 21 à 24 mg/l
. Glycémie : 0,95 g/l
Hyperglycémie provoquée : normale
. Glycolyse érythrocytaire :
  - Consommation de glucose : 12,5 mg/100 ml
  - Production de lactate : 31 mg/100 ml

D'où un rapport $\frac{\text{Lactate}}{\text{Glucose}} = 2,4$

La production lactique paraît très élevée par rapport au témoin, et vis-à-vis de la consommation du glucose. Mais l'adjonction d'alanine dans le milieu d'incubation érythrocytaire a éliminé la possibilité d'une surproduction de lactate, provenant notamment des acides aminés.

2.- Cas N°2 : Il s'agit du frère aîné de la fratrie. Après une grossesse et un accouchement maternels normaux, la naissance a lieu à terme sans incident. Les trois premiers mois de la vie ont été normaux ; puis entre 3 et 10 mois, sont notés des épisodes de mouvements anormaux avec perte de conscience environ une fois par semaine. Entre 10 et 14 mois s'est installée une phase d'accalmie et l'enfant a commencé à marcher, mais de façon titubante vers 14 mois.

Il est hospitalisé à l'âge de 19 mois et l'examen note une arriération mentale, tandis que l'examen neurologique est normal. En cours d'hospitalisation, une crise de type myoclonique avec perte de conscience est observée.

A 22 mois, un épisode de polypnée est noté pour la première fois.

A partir de ce moment, l'évolution va se faire par une aggravation progressive avec accentuation de la régression psychomotrice, épisodes d'hyperpnée de plus en plus fréquents et apparition de signes pyramidaux. Il meurt à l'âge de 25 mois.

- Examens complémentaires :

. Numération formule sanguine : normale
  Ionogramme normal, sauf lors d'une rechute
  (Na = 161 meq - RA = 15 meq)

- Ponction lombaire, radiographies du crâne : normales.
  Electroencéphalogramme : normal.
- Bicarbonates : 15 à 15,5 meq/l
- Chromatographie des acides aminés : Hyperaminoacidurie globale.

c) Observation de HOMMES et coll. (1)

Il s'agit du troisième cas décrit par EBELS. Ce malade est le plus jeune de sept enfants dont trois sont décédés dans un tableau de retard mental progressif ayant débuté entre 3 et 6 mois.

Les trois premiers mois de la vie ont été indemnes d'incidents, et c'est une gastro-entérite qui motive la première hospitalisation à l'âge de 4 mois.

A 11 mois, il est réhospitalisé pour troubles du comportement avec alternance de léthargie et d'aggressivité, anorexie et vomissements. L'enfant paraît alors mentalement retardé ; de plus, il existe une hypotonie nette avec hyporéflexie, quelques mouvements oculaires anormaux et des signes discrets de déshydratation.

Parmi les examens complémentaires pratiqués à ce moment, on note :

- Numération formule sanguine, Ionogramme, calcium, magnésium, phosphatases, urée sanguine : normaux.

---

(1) HOMMES vient tout récemment de publier de nouveaux résultats qui ne sont pas analysés ici. Voir plus loin page 113.

- Ponction lombaire; **Albuminorachie** élevée = 0,96 g/l
  Electroencéphalogramme : Aspect épileptogène tem**poral** droit.
- Chromatographie des acides aminés :
  Hyperaminoacidurie globale
- Réserve alcaline : 21 meq/l
  pH = 7,54
- Lactatémie : 30,4 mg/100 ml
  Pyruvicémie: 4,4 mg/100 ml
- Glycémie à jeun:0,46 g/l
  Hyperglycémie provoquée
  Test au glucagon
  } normaux

- Dosages enzymatiques : la phospho-énol pyruvate carboxylase (PEPCK) est normale. Par contre l'activité de la pyruvate carboxylase hépatique (biopsie) est considérablement diminuée :
3×10^{-3} µm/mn/g, ce qui représente le 1/1000ème du taux témoin.

TABLEAU VIII

	PEPCK	Pyr-C	µ m/mn/g
Témoin 1	3,7	2,1	
Témoin 2	4,8	6,2	
Malade	3,4	3×10^{-3}	

DOSAGES ENZYMATIQUES

(HOMMES)

Le traitement a alors comporté de l'acide lipoïque (0,7 mg/kg, trois fois par semaine), ce qui a entraîné une amélioration clinique rapide avec gain staturo-pondéral, éveil psychique, mais l'efficacité a été moindre sur le développement moteur.

Deux semaines après le début du traitement, la lactatémie s'est abaissée jusqu'à la limite supérieure de la normale avant de s'accroître de nouveau. A l'arrêt du traitement, une augmentation immédiate et importante de la lactatémie s'est manifestée, à nouveau régressive avec la reprise de l'acide lipoïque.

Enfin, les dosages de la lactatémie ont montré l'augmentation nette lors de l'exercice musculaire.

d) Observation de TANG et coll.

Ce cas concerne une petite fille de 4 mois, chez laquelle le diagnostic d'encéphalite nécrosante subaiguë a été porté par analogie avec un membre de sa fratrie décédé de cette même maladie avec preuves autopsiques à l'appui.

Elle-même présentait un état d'apathie et d'indifférence ainsi que la persistance, lors de l'examen neurologique, d'un réflexe de Moro coexistant avec une spasticité généralisée.

- Les examens complémentaires ont objectivé :

. Dans le sang : Lactatémie = 78 mg/100 ml
Pyruvicémie= 1,7mg/100 ml

. Dans les urines : Présence d'un facteur inhibant

la synthèse de la thiamine triphosphate.

- A la biopsie hépatique : absence d'activité de la pyruvate carboxylase.

TABLEAU IX

Activité en µm/mn/g	
Témoin	3,7
Malade	< 0,1

DOSAGES DE LA P.C.

(TANG)

Un traitement à base de repas fréquents, riches en L Glutamine et vitamine B6 a alors été instauré, dans l'idée de suppléer à un éventuel déficit en oxaloacétate avec ralentissement secondaire du cycle de Krebs, par une facilitation des réactions de transamination et de décarboxylation.

Au bout de deux semaines, une nette amélioration a été observée : enfant plus alerte, plus active, meilleure tenue de la tête.

De même, sur le plan biologique, la lactatémie est passée de 78 à 30 mg/100 ml - la pyruvicémie de 1,7 à 1,1 mg/100 ml ; enfin, la sérine plasmatique s'est abaissée : 52 à 12 µm, tandis que les taux de cholestérol et d'asparagine se sont progressivement élevés.

e) Observation de Warren D. GROVER et coll.

Il s'agit d'un malade suivi de l'âge de six semaines à 38 mois, date de sa mort. Le premier examen a été effectué à titre systématique en raison d'un diagnostic d'encéphalite nécrosante subaiguë porté en période post-mortem chez un frère.

La croissance et le développement moteur des premiers mois paraissent avoir été normaux, et à 7 mois l'examen somatique est normal.

Dans la deuxième année de vie, un arrêt statural se manifeste. D'autre part l'enfant devient incapable de se tenir debout ; son vocabulaire est pauvre, inférieur à 15 mots. A l'examen, on constate à ce moment d'une part une hypotonie avec hyporéflexie ; d'autre part des mouvements saccadés des globes oculaires avec disparition progressive de l'architecture de la région maculaire au fond d'oeil.

A 33 mois, surviennent des épisodes convulsifs répétés, sévères et l'enfant décède à 38 mois dans un tableau progressivement évolutif avec arriération psychomotrice, ataxie et grande hypotonie.

L'examen autopsique a confirmé le diagnostic de maladie de Leigh-Feigin-Wolf.

- Examens complémentaires :

. Numération formule sanguine, azotémie : normales

. Fond d'oeil : normal à 7 mois

Disparition de la structure maculaire dans la deuxième année de vie ;

- Ponction lombaire : Albuminorachie = 0,80 g/l
  Electroencéphalogramme : Normal
  Radiographies du crâne : Normales

TABLEAU X

	7 mois	12 mois	25 mois	32 mois
Lactate (N=10-30 mg/100 ml)	56mg/100	10-55 mg	18-65 mg	30-40 mg

EVOLUTION DE LA LACTATEMIE

- Glycémie
  Hyperglycémie provoquée
  Test au glucagon
  } Normaux

- Alanine plasmatique : 5 mg/100 ml (N < 2,3)
  Charge en alanine (100 mg/kg)

TABLEAU XI

Temps	Lactatémie (mg/100)	
	M	T
0	32	19,6
30'	70	23,2
60'	80	28
3 H.	52	22,2
4 H.	27	18,3

CHARGE EN ALANINE

• Etude enzymatiques :

- Dans le foie :

PEPCK : normale à 10 mois

Pyruvate carboxylase : normale à 10 mois

Activité négligeable à l'autopsie

TABLEAU XII

Pyruvate carboxylase (µm/mn/g)		
Malade		Témoin
10 mois	5,60	1,80 à 3,01
Autopsie	0,18	1,96 à14,60

DOSAGES DE LA P.C. (GROVER)

- Dans le cerveau : Le taux d'activité de la pyruvate carboxylase est inférieur aux valeurs des témoins (M= 10. T = 20).

- Dans le muscle : la biopsie musculaire à 10 mois était normale (ATPase-Phosphorylase).

Le traitement a comporté de la biotine (10 mg/jour per os), puis de l'acide lipoïque (20 mg/jour per os) et les dérivés de la thiamine par périodes de 6 mois à un an durant les deuxième et troisième années de vie. Il n'y eut pas d'amélioration clinique, et si une légère baisse de la lactatémie et de l'alaninémie a pu être notée, elle est peu significative.

2. Observations mettant en relief un trouble du métabolisme thiaminique.

a) Certaines observations, partant de l'analogie clinique avec la maladie de Gayet-Wernicke, se sont initialement orientées vers une carence thiaminique.

1°- Observation de GREENHOUSE et coll.

Il s'agit d'une fille née au terme d'une grossesse normale. Le développement a été normal jusqu'à l'âge de 2 mois où sont notés anorexie, vomissement et faiblesse du cri. Ce sont ensuite une stagnation pondérale, des mouvements oculaires anormaux et une tachypnée intermittente qui vont inquiéter la mère. Lors de son hospitalisation, à l'âge de 3 mois, on note une enfant indifférente, sans poursuite oculaire. Les yeux présentent d'ailleurs des mouvements spontanés anormaux, sans nystagmus vrai. Enfin, il existe une hypotonie notamment de la nuque.

- Dans les antécédents familiaux, on retrouve la notion de décès d'un frère à l'âge de 5 mois dans un tableau très voisin.

- Le diagnostic posé par élimination est celui d'encéphalopathie nécrosante subaiguë et le traitement comporte la thiamine intra-musculaire pendant quatre semaines.

- Le traitement est dénué d'effet, car une aggravation, notamment psychomotrice et respiratoire, se manifeste bientôt conduisant au décès à l'âge de 4 mois 3/4.

- Examens complémentaires :

. Les examens de routine sont normaux.
. Transaminases et LDH : normales
. Lactacidémie : 320 mg/l
. Enfin, Activité normale de la transcétolisation éliminant un déficit en thiamine.

2°- Observation de GIRARD :

. Le premier cas est un garçon de 6 mois½ hospitalisé pour crises cloniques des paupières et troubles de conscience. A l'examen, on note une augmentation du périmètre crânien et à la ponction sous-durale on ramène un liquide hyperalbumineux.

L'évolution va s'aggraver progressivement : vue et audition s'abolissent et l'enfant devient inconscient. Il existe des mouvements automatiques anormaux, et à l'examen un mélange d'hypo- et d'hypertonie. Il décède à l'âge de 3 ans ½.

. Le deuxième cas est le quatrième enfant de la fratrie du cas précédent. Après une déshydratation néonatale, l'évolution psychomotrice paraît se dérouler normalement jusqu'à l'âge de 3 mois 1/2. C'est en effet à cet âge qu'il est hospitalisé pour un tableau symptomatologique calqué sur celui de son frère. L'évolution sera toute aussi semblable, vers le décès.

. Le troisième cas est hospitalisé à 3 mois½ pour troubles du comportement. Il présente des épisodes de strabisme, une hypotonie mélangée à un état d'hypertonie, des

mouvements automatiques des membres, et enfin un épanchement sous-dural. Cet épanchement nécessite une trépanation et l'enfant meurt 12 jours après.

Dans tous les cas, on retrouve :

- Paralysie transitoire des globes oculaires,
- Lenteur des réflexes photomoteurs,
- Importance des mouvements automatiques anormaux,
- Somnolence particulière avec dégradation psychique.

Sur le plan biologique :

- Acide lactique : 380 mg/l (N=170 - 230)
- Acide pyruvique: 16,9 mg/l (N = 5-10)
- Hyperglycémie provoquée avec dosage de la pyruvicémie :
  Taux de départ élevé -Augmentation importante et prolongée de l'acide pyruvique plasmatique.
- Acide acétoglutarique : augmenté
- Activité cocarboxylasique identique au témoin.
- Dosage de vitamine B1 dans le sang, les urines et le LCR : Normal.

3°- Observation de CLAYTON et Coll.

Il s'agit de trois cas dans la même famille. Les parents sont bien portants et non consanguins. Le premier enfant âgé de 11 ans est normal.

- Cas N°1 : Il s'agit du deuxième membre de la fratrie. Jusqu'à l'âge de 13 mois, en dehors d'une cyphose, son développement était normal. A 13 mois il présente : fièvre, troubles digestifs, et convulsions, et à partir de cette époque va se marquer une hypotonie avec régression psychomotrice et vomissements fréquents. Le liquide céphalo-rachidien contient 22 éléments/mm^3, et un diagnostic d'encéphalite est posé. Une autre ponction lombaire, quelques temps plus tard, montrera 60 éléments et une albuminorachie à 0,70 g/l. Plusieurs épisodes de déshydratation vont motiver des hospitalisations fréquentes jusqu'à l'âge de 2 ans 7 mois. A cette période, on note la présence d'éléments qui se sont installés progressivement : retard staturo-pondéral, hypotonie des membres, arriération profonde.

Durant les cinq mois d'hospitalisation, vont se succéder et s'intriquer : troubles digestifs, épisodes respiratoires, accès de rigidité de la nuque, mouvements oculaires anormaux. Le décès a lieu à l'âge de 3 ans 7 mois.

- Cas N°2 : Il s'agit d'une fille, troisième membre de la fratrie.Après un développement normal, c'est brusquement vers 11 mois que se dévoilent hypotonie, régression psychomotrice vite massive, troubles digestifs. A 14 mois, l'hypotonie est extrêmement importante.

A partir de 2 ans 9 mois, vont survenir les mêmes épisodes digestifs, respiratoires et neurologiques que chez le frère aboutissant au décès à 3 ans 10 mois.

Sur le plan biologique :

. Les examens de routines sont normaux (numération

formule sanguine, calcémie, ionogramme)

- L'équilibre acide base n'est pas mentionné,
- La pyruvicémie est en moyenne 21,7 mg/l(N <14mg)
- La lactatémie est toujours élevée = 285 mg/l (N 160)
- Etude de la glycolyse érythrocytaire : Fructose-6- en quantité notable.
- Cycle de Krebs : α Cétoglurate : 1,5 mg/l(N < 0,8)
  Citratémie : 14 mg/l(N= 21)

  Succinate, Fumarate } à peine détectables

- Biopsies : muscle, foie, rate = aspect histologique normal.
- Etudes enzymatiques post-mortem :

Foie : Lipoate transacétylase, Lipoate déshydrogénase, Diaphorase, Citrate synthétase, CoA, Oxaloacétate carboxylase, Fructose-1,6-Diphosphatase } Normaux

Dans le cerveau : citrate synthétase = normale.
Dans le muscle : phosphogructokinase abaissée.

Enfin, le Glyoxalate, présent dans le sang et l'urine, a disparu sous traitement par thiamine.

Le méthyl Glyoxal était absent.

La thiamine : normale dans les érythrocytes, avec

élévation urinaire lors de l'administration de B1.

La transcétolisation : normale.

Les traitements ont comporté : Thiamine, Acide lipocaïque et vitamine B12 sans guère de résultats.

- Cas N°3 : Soeur cadette de la fratrie. Son développement est normal jusqu'à l'âge de 10 mois, où un état d'hypotonie et d'apathie, faisant suite à un épisode fébrile, motive l'hospitalisation. A ce moment, l'examen est normal, en dehors d'une discrète hépatomégalie. Par contre, on note une pyruvicémie à 22,5 mg/l et une lactatémie à 160 mg/l. L'année suivante, plusieurs hospitalisations sont rendues nécessaires par des épisodes de troubles digestifs.

A 2 ans, elle présente des mouvements oculaires anormaux et une respiration encombrée. Le traitement associe vitamine B12 et acide lipocaïque, puis ce dernier seulement. Une amélioration se dessine alors et se prolonge jusqu'à 3 ans 7 mois, date où la pyruvicémie est redevenue normale. Durant l'année qui suit, on note l'alternance d'une aggravation suivie d'amélioration lors du passage de l'acide lipocaïque par voie intra-musculaire. Ce traitement sera interrompu 7 mois, puis repris à la dose de 5 mg deux fois par semaine.

A 6 ans 3 mois, elle tient debout avec appui, reconnaît les objets. Mais on note la survenue d'un nystagmus et d'ataxie. La pyruvicémie est à 10,9 mg/l et la lactatémie à 124 mg/l.

A partir de 6 ans½, l'aggravation se manifeste : troubles respiratoires, mouvements athétosiques, crises con-

vulsives. Le décès survient dans un tableau d'insuffisance respiratoire.

Sur le plan biologique :

. Les examens de routines sont normaux (numération formule sanguine, calcémie, phosphorémie, phosphatases, ionogramme,

. La lactatémie est normale ou un peu basse.

. La glycolyse érythrocytaire montre des quantités notables de Fructose-6-phosphate.

La production de lactate, à partir du glucose, est diminuée par rapport aux témoins.

. Cycle de Krebs :

α Cétoglutarate : 1,8 mg/l (N < 0,8)

Citratémie : 13 mg/l (N = 2)

Succinate, Fumarate : à peine dosables.

. Glyoxalate, présent dans l'urine et le sang, disparaît sous thiamine.

Methyl glyoxalate : absent.

Thiamine : normale dans les érythrocytes
élévation de l'élimination urinaire sous B1.

Transcétolysation normale.

Les traitements ont comporté :

- Thiamine,
- Vitamine B12, sans guère de succès. L'acide lipocaïque paraît avoir eu un effet plus favorable.

b) La carence thiaminique éliminée, d'autres observations ont mis en exergue un déficit en thiamine triphosphate (TTP) dans le système nerveux.

1°- Observation de COOPER et coll.

Il s'agit de l'étude d'un enfant atteint d'Encéphalite Nécrosante subaiguë et dont la soeur est décédée trois ans plus tôt.

Dans le sang, les activités de trois enzymes TPP dépendants ont été étudiés et trouvées normales :

- Pyruvate déshydrogénase
- acétoglutarate déshydrogénase
- Transcétolase.

Avec l'urine, le liquide céphalo-rachidien et les extraits déprotéinés du sang du malade, une inhibition de la TPP-ATP phosphoryl transférase du cerveau du rat a été objectivée. Or il s'agit là de l'enzyme catalysant la réaction :
ATP + Thiamine Pyrophosphate $\rightleftharpoons$ Thiamine Triphosphate +ADP
Aussi l'activité de cet enzyme a-t-elle été étudiée dans deux directions :

a) Avec TTP et ADP pour substrats en mesurant la formation d'ATP par la voie des réactions avec l'hexokinase et la G-6-P-D.

b) Avec TPP et ATP pour substrats en mesurant la formation d'ADP par la voie des mêmes réactions.

Quel que soit le sens dans lequel est étudiée la réaction, les résultats ont été univoques et ont objectivé,au

niveau du sang, du LCR et des urines du malade, un facteur déterminant une inhibition enzymatique de la réaction.

Sur des échantillons de cerveau, foie et rein du malade, prélevés 45 minutes après sa mort, il n'a pas été possible de déceler un taux mesurable de TTP au niveau du cerveau, alors que des taux satisfaisants étaient notés au niveau du foie ou du fragment rénal.

Par contre, chez des témoins décédés de toute autre affection, les évaluations effectuées dans les mêmes conditions étaient normales sur tous les prélèvements.

Enfin, on peut encore noter que le sang du père, contrairement à celui de la mère, était doué d'un certain pouvoir inhibiteur, suggérant ainsi un lien héréditaire.

2°- Publication de J. PINCUS

a) Simultanément aux observations de COOPER, PINCUS confirme l'existence d'un facteur inhibiteur de l'enzyme responsable de la transformation TPP —>TTP. Ce facteur inhibiteur retrouvé dans l'urine des malades, paraît disparaître sous traitement thiaminique dans un délai de deux à trois semaines, et sa réapparition coïncide avec la rechute de la maladie.

L'identification de ce facteur est encore mal précisée, mais il semble s'agir d'une protéine de poids moléculaire environ 30.000.

La présence d'un tel élément suggère la possibilité d'en faire un véritable test diagnostic : le test d'inhibition a été retrouvé positif dans 100% des cas lorsque le diagnostic

d'Encéphalite Nécrosante Subaiguë était certain.

L'ensemble des résultats de PINCUS est regroupé dans le tableau XIII.

TABLEAU XIII

	Cas	Test (+)	(-)	
E.N.S. prouvée à l'autopsie	8	8		
E.N.S. malades vivants, mais autopsie dans la famille.	5	5		
Suspects d'E.N.S. mais diagnostic récusé.	13	1	12	- GUILLAIN BARRE - WERDNIG-HOFFMANN - S. DE BARTER - GAYET-WERNICKE - Sclérose tubéreuse - Sclérose multiple - Leucodystrophies metachromatiques
Suspects d'E.N.S. mais diagnostic très douteux.	10		10	
Simplement suspects d'E.N.S. mais diagnostic pas encore établi.	41	13	28	

Ainsi, le test paraît bien positif dans 13 cas sur 13 de diagnostic certain, et négatif dans 12 cas sur 13 de diagnostic différent. Cependant, il faut noter sa positivité dans un cas de diagnostic autre : leucodystrophie métachromatique.

b) Le siège d'inhibition enzymatique paraît exclusivement cérébral :

Expérimentalement, le facteur inhibiteur présent chez le malade n'a aucune influence sur l'enzyme hépatique responsable de la transformation du TPP en TTP. Ce fait pourraît expliquer les concentrations normales en TTP dans les tissus extra-nerveux.

c) D'autre part, les études effectuées sur les cerveaux de six enfants décédés de maladie de Leigh, ont mis en évidence la corrélation entre les zones d'atteinte lésionnelle et les zones à concentrations les plus basses en TTP. Ainsi pourrait s'expliquer le fait que les tubercules mamillaires, dont la concentration en thiamine est à l'état normal, trois à dix fois supérieure à celle des autres régions cérébrales, soient le plus souvent épargnés au cours de la maladie.

d) Le traitement préconisé est la thiamine ou ses dérivés à fortes doses (1 à 3 g).

Utilisée dans 12 cas de maladie de Leigh,

- des rémissions temporaires ont été obtenues neuf fois,
- un échec est noté dans deux cas,
- enfin, il est un cas d'évolution améliorée et plus prolongée.

3. A part, se classent les deux observations suivantes comportant toutes deux un déficit en pyruvate carboxylase, mais non décrites comme maladies de Leigh-Feigin-Wolf.

a) Observation de YOSHIDA

Elle concerne une fille âgée de 10 ans, hospitalisée en juin 1968 pour retard mental. Les parents ne sont pas consanguins. Parmi les deux soeurs de cette enfant, l'une est en bonne santé et d'intelligence normale ; l'autre est décédée à l'âge de 5 ans dans un tableau d'arriération mentale.

La grossesse maternelle, la naissance et les premiers temps néonataux furent normaux. Mais bientôt se marqua u un retard psychomoteur : sourire à 18 mois, tenue de tête à 1 an, possibilité de s'asseoir seule à 4 ans.

A son arrivée lors de l'hospitalisation, l'examen clinique de cette enfant âgée de 10 ans notait une bonne trophicité, mais une apparence apathique. Elle était incapable de marcher ou de parler ; les extrêmités paraissaient un peu rigides et les réflexes ostéotendineux diminués de façon bilatérale.

- Examen complémentaire :

. Numération formule sanguine, électrolytes, lipides cholestérol, urée, moëlle, acide urique, acide folique, bilan hépatique, étaient normaux. La glycémie était à 80 g/l. Le fond d'oeil était normal, tandis que l'électroencéphalogramme objectivait un aspect typique d'hypsarythmie et l'encéphalographie gazeuse une dilatation des

deux ventricules.

. L'analyse des gaz du sang montrait : pH = 7,39
PO_2 = 90,1 mm Hg. Base déficit = (-)9,5 meq/l
PCO_2 = 20,7 mm Hg Standard bicarbonates :
= (-)17,2 meq/l

. La chromatographie sur papier des acides organiques montrait une excrétion excessive d'acide pyruvique, mais pas de tâche pour l'acide méthyl malonique.

La chromatographie des acides aminés urinaires en couche mince, objectivait une légère augmentation de l'alanine.

. Dans le sang (chromatographie sur colonne), se retrouvait une hyperalaninémie : 5 et 8 mg/100 ml (N=1,4-4,2) avec, lors de l'épreuve de charge en alanine, un taux de départ élevé, puis une courbe d'élimination d'aspect normal.

. La charge en tryptophane était normale.
. L'acide lactique dans le sang était élevé (16,6 à 36,4 mg/100).
La pyruvicémie était également augmentée (2,9 à 4,1 mg/100).
. Une biopsie hépatique fut alors effectuée. Elle permettait plusieurs études :

1è. Acides aminés : augmentation de l'alanine,
2è. Activité de la transaminase GPT : normale,
3è. Décarboxylation du pyruvate : normale,
4è. Activité de la pyruvate carboxylase déterminée selon la méthode de UTTER et KEECH : diminution très importante chez la malade.

TABLEAU XIV

Activité de la pyruvate carboxylase hépatique (µm/mn/g)
M = 0,19 T = 1,16 - 0,87 - 0,69

ACTIVITE DE LA P.C. (YOSHIDA)

5è. Etude de lanéoglycogénèse hépatique, pratiquée selon la méthode de HIATT, un peu modifiée : le taux d'incorporation du pyruvate marqué dans le glycogène du foie du malade est notablement diminué.

Ainsi, cette observation paraît très proche, sinon identifiable, à une authentique maladie de Leigh-Feigin-Wolf.

Bien différente au contraire, tant sur le plan clinique que biologique, apparaît l'observation suivante.

b) Observation de BRUNETTE et coll.

Il s'agit d'une fille née au terme de 42 semaines, avec un poids de 2,150 kg et qui présente, 8 heures après sa naissance, un état convulsif sévère motivant l'hospitalisation

L'existence d'une hypoglycémie à 0,15g/l fait entreprendre un traitement par sérum glucosé, puis ACTH (10 U/J) qui entraîne une stabilisation glycémique à 0,82 g/l le troisième jour de vie.

Cependant, l'impression d'ensemble demeure médiocre absence de prise pondérale, mauvaise hydratation, hypotonie respiration laborieuse. Sur le plan biologique, il existe une acidose avec Base-déficit (-)22 et une élévation de la lactatémie et de la pyruvicémie avec conservation du rapport $\frac{L}{P}$. Enfin, une hyperalaninémie est encore notée (environ 3 fois la valeur normale). Un traitement par sérum bicarbonaté est d'abord installé, puis un régime pauvre en hydrates de carbone administré, ce qui parut entraîner une baisse de l'acidémie.

Elle est de nouveau hospitalisée à 10 mois pour bronchite, puis à 14 mois pour évaluation de convulsions apparues un mois auparavant. Un traitement par ACTH est alors entrepris, mais au septième jour, l'enfant devient comateuse avec hyperpnée et sévère acidose métabolique (base-déficit(-) 25). L'alanine était à un taux élevé, environ dix fois la valeur normale, l'élimination urinaire du lactate et du pyruvate étaient également considérablement accrues.

D'abord traitée par sérum bicarbonaté, tout en continuant l'ACTH, elle présente une apnée qui nécessite la réanimation. Une thérapeutique par vitamine B1 est alors administrée et en 12 heures une alcalose métabolique se développe (Base excess : (+) 30).

L'ACTH est à ce moment arrêté, l'alcalose disparaît, le taux urinaire du lactate diminue et l'alaninémie redevient normale.

Par la suite, une discrète acidose se manifesta à l'arrêt de la thiamine et disparut avec sa reprise, alors que l'enfant était soumise à un régime riche en hydrates de carbone.

Actuellement, les crises d'acidose métabolique ont été évitées, mais il persiste un retard mental et psychomoteur important, une lactatémie modérément élevée (22,5-49,5mg/100ml) et une alaninémie au-dessus du taux normal.

- Examens complémentaires :
- Numération formule sanguine, ionogramme, phosphatémie, cholestérol, électrophorèse des protides, bilan hépatique, 17 céto et 17 OH urinaires : normaux.
- Electroencéphalogramme : Hypsarythmie (à 10 mois)
- Base-déficit : (-22 et (-) 25 - Un épisode d'alcalose avec Base excess = (+)30.

TABLEAU XV

Lactatémie	Pyruvicémie
10 jours : 144 mg/100 10 mois :31,5 mg/100 Actuellement :22,5-49,5 mg/100	2,37 mg/100 ml

LACTATEMIE ET PYRUVICEMIE (BRUNETTE)

- Alanine : 7,8 mg/100 à 23,3 mg/100 ml(N=2,4 $\pm$0,3)
- LDH : 353 unités (N < 200)

  αcétoglutarate : normal
- Glycémie : hypoglycémie néonatale (0,15 g/l)

  Hyperglycémie provoquée
  Test au glucagon
  } Normaux
- Etude de la thiamine :
- Thiamine libre : 3,6 g/100 ml (N= 8,4 g/100 ml).
- Thiamine totale (thiamine libre + formes phosphorylées) :

10 et 15µg/100 ml - Témoin : 8,4µg/100 ml.

. Activités enzymatiques :

- Pyruvate décarboxylase : normale.

- Pyruvate carboxylase hépatique, déterminée après biopsie selon la méthode de UTTER et KEECH : Deux composants de l'activité de la pyruvate carboxylase ont été décrits dans les mitochondries des homogénats de foie humain. Ces deux composants correspondent à des constantes de Michaelis à taux élevé Km2 ou faible Km1. Dans le foie du malade, seul le composant à constante à taux élevé a été retrouvé. Ainsi l'activité résiduelle de la pyruvate carboxylase détectée chez ce malade est équivalente au composant à constante de Michaelis à taux élevé du témoin.

TABLEAU XVI

	Pyruvate		µ moles de $^{14}CO_2$ fixé /g/10 mn	
	Km1	Km2	Vmax1	Vmax2
Malade	Absent	5	Absent	0,26
Témoin	0,2	4	0,06	0,24
Autres témoins	0,2-0,4	3,7-5,1	0,05 0,18	0,16 0,32

ACTIVITE DE LA PYRUVATE CARBOXYLASE HEPATIQUE

(BRUNETTE)

DEDUCTION D'UN TABLEAU BIOLOGIQUE

Au terme de l'analyse de ces observations, on peut tenter de déduire un tableau biologique de la maladie.

1°- Les examens de routine sont en général normaux: Numération formule sanguine, Ionogramme, Calcémie, Bilan hépatique, Phosphatémie, Urée sanguine.

2°- Fond d'oeil et Radiographies du crâne sont, en règle, normaux.

La ponction lombaire montre parfois une légère hyperalbuminorachie (0,70 - 0,96 g/l) : HOMMES - GIRARD, GROVER.

L'électroencéphalogramme est le plus souvent normal ou ne décèle que des anomalies non spécifiques : tracé ralenti avec anomalies paroxystiques ou parfois aspect d'hypsarythmie (YOSHIDA - KAMOSHITA).

3°- L'étude du métabolisme protidique n'a pas souvent été effectuée, mais l'élément le plus fréquemment noté est une hyperalpha-alaninémie : YOSHIDA = 5 à 8 mg/100 ml (N = 1,4 - 4,2) GROVER = 5 mg/100 ml (N < 2,3) - Notre observation = 5,25 mg/100 ml.

D'autre part, il convient de signaler que la recherche de corps cétoniques dans les urines a été constamment négative.

4°- Equilibre Acide-Base : Les variations concernent :

. le pH : le plus souvent normal ou même un peu augmenté (HOMMES = 7,54) - Seul WORSLEY signale un épisode accompagné d'un pH = 7,28.

. la PCO_2 : abaissée = 20 - 25 mm de Hg. (YOSHIDA, notre observation).

. le base-déficit est retrouvé à (-)9 par YOSHIDA et (-)3 à (-)13 dans le cas que nous rapportons.

Finalement, les modifications les plus habituelles de cet équilibre acide-base, surtout notables lors des épisodes d'hyperventilation, consistent en une alcalose gazeuse (pH normal ou peu élevé ; PCO_2 abaissée ; base-déficit modéré).

5°- Lactatémie et Pyruvicémie

L'augmentation de ces deux éléments est fondamentale car elle a été bien souvent le point de départ des diverses explorations métaboliques.

Une telle modification se retrouve notamment dans les cas de : DE VILLARD - WORSLEY - HOMMES - TANG - GROVER - YOSHIDA - GIRARD - GREENHOUSE - CLAYTON, ainsi que dans notre observation.

TABLEAU XVII

	Lactate mg/100	Pyruvate mg/100	$\frac{\text{Lactate}}{\text{Pyruvate}}$
DE VILLARD	13,8-33,8	0,76-1,31	18-25
WORSLEY	30,5-54	2,1 -2,4	14,5 -22
HOMMES	30,4	4,4	6,9
TANG	30-78	1,1-1,7	28,1-4,5
GROVER	10-56		
YOSHIDA	16,6-36,4	2,9-4,1	5,7-8,1
GIRARD	38	1,69	22,4
GREENHOUSE	32		
CLAYTON	28,5	2,17	
Observation personnelle	18,8-54	2,9-4,1	4,9-31,7

COMPARAISON DES TAUX DE LACTATEMIE PYRUVICEMIE ET DES RAPPORTS $\frac{L}{P}$ DANS LES DIVERSES OBSERVATIONS

La lactatémie et la pyruvicémie apparaissent ainsi nettement augmentées (N =9 - 16 mg/100 ml pour le lactate et N= 0,4 - 0,7 pour le pyruvate).

A l'exception du cas de GROVER où la lactatémie paraît élevée au septième mois, alors qu'il n'existe encore aucune symptomatologie clinique, dans l'ensemble l'élévation de la lactatémie a été contemporaire :

- soit de grands accès d'hyperpnée (WORSLEY = 54mg; notre observation = le 22 septembre, existence de troubles respiratoires - lactatémie = 54 mg).

- soit de troubles neurologiques à type d'hypotonie ou de spasticité avec troubles de la vigilance (HOMMES,TANG, YOSHIDA).

En dehors de ces périodes, la lactatémie est à un taux variable, mais en règle supérieure à la normale.

Le rapport $\frac{\text{Lactate}}{\text{Pyruvate}}$ paraît variable. L' "excess-lactate" n'ayant pas été calculé, l'interprétation en est rendue difficile. D'autre part, le dosage de la pyruvicémie peut prêter à quelques imprécisions qui, même peu importantes, auront un retentissement important sur la valeur globale du rapport $\frac{L}{P}$. Mais dans l'ensemble, il faut quand même noter que mis à part, HOMMES et TANG, toutes les valeurs sont supérieures à la valeur normale comprise entre 9 et 12.

6°- Etude de la glycolyse érythrocytaire

Ces études sont relatées dans peu d'observations : CLAYTON (cas N°2 et 3) signale une augmentation notable du Fructose-6-phosphate et objective d'autre part une production de lactate = 5,6 µm/H/ml de globule rouge pour le cas n°2,et 3,4 µm pour le cas n°3. La consommation de glucose correspondant était respectivement de 4,2 et 3,3 µm, d'où un rapport $\frac{\text{Lactate}}{\text{Glucose}}$ = 1,3 (n°2) et 1,03 (n°3).

De même, YOSHIDA note l'existence d'un rapport $\frac{\text{Lactate}}{\text{Glucose}}$= Normal.

Dans l'observation de WORSLEY (cas n°1), on retrouve une consommation de glucose = 12,5 mg/100 ml et une production de lactate = 31 mg/100 ml avec un rapport $\frac{\text{Lactate}}{\text{Glucose}}$ = 2,4.

Ce rapport est élevé et la production de lactate paraît très augmentée par rapport à la consommation de glucose, pouvant suggérer une autre origine à cette hyperlactatémie. Mais l'adjonction d'alanine dans le milieu d'incubation érythrocytaire a éliminé la possibilité d'un rôle précurseur des acides aminés. Il est en fait supposé que chez ce malade, les hexoses phosphates représentent la majeure partie du "sucre" total du sang, et qu'ils ne sont pas détectés par la méthode de dosage utilisée (glucose - oxydase). De ce fait, les déterminations de la glycémie et de consommation du glucose sont entâchées d'erreur et d'ailleurs l'existence d'un "excess" lactate, pratiquement nul, vient corroborer cette hypothèse.

Dans notre observation, deux faits essentiels sont à noter :

1°) d'une part, une diminution des substrats de la glycolyse en aval de la glycéraldéhyde phosphate déshydrogénase et en amont de la pyruvate kinase,

2°) d'autre part, le rapport $\frac{\text{Lactate}}{\text{Glucose}}$ est là encore normal (0,88).

La mesure globale de la glycolyse paraît ainsi normale et ne fournit pas une explication à l'hyperlactatémie.

7°- Etude de la régulation glycémique :

a) La glycémie standard est le plus souvent normale (cependant HOMMES signale un taux abaissé : 0,46 g/l).

b) L'hyperglycémie provoquée et l'épreuve de charge en glucagon sont, en règle, normales : HOMMES - GROVES - WORSLEY.

c) Une épreuve de charge en alanine est retrouvée dans quatre observations : YOSHIDA - GROVER - DE VILLARD - et notre observation. Le taux initial de la lactacidémie est le plus souvent élevé (29 à 55 mg/100 ml). Après une ascension variable (GROVER : élévation de 32 mg à 80 mg à la 60ème minute), la décroissance suit tantôt une courbe normale (YOSHIDA), tantôt apparaît faible ou modérée (notre observation).

d) L'épreuve de charge en lactate (notre observation) montre une élévation nette de la lactacidémie (443 → 1013 mg/l à la 60ème minute, avec persistance d'un taux élevé à 150 minutes.

8°- Beaucoup plus spécifiques, et d'un intérêt bien supérieur, sont d'une part les dosages d'activités enzymatiques de la néoglycogénèse ; d'autre part les études portant sur la thiamine.

Ces éléments sont à la base de la discussion pathogénique. Aussi nous les étudierons plus spécialement.

°°°

HYPOTHESES PATHOGENIQUES

-:-

Deux écoles de pensée ont essayé de donner une explication pathogénique à la maladie de Leigh-Feigin-Wolf. Mais elles ne sont peut-être pas exclusives et il est permis de supposer l'existence d'un lien commun les unissant.

Cependant, un essai d'interprétation pathogénique nécessite au préalable d'examiner un certain nombre de problèmes qui se trouvent soulevés.

I.- PATHOGENIE DES HYPERLACTATEMIES

En effet, l'élévation de la lactatémie est bien un des éléments les plus constamment retrouvés au cours de ces observations.

1) Rappel du métabolisme de l'acide lactique

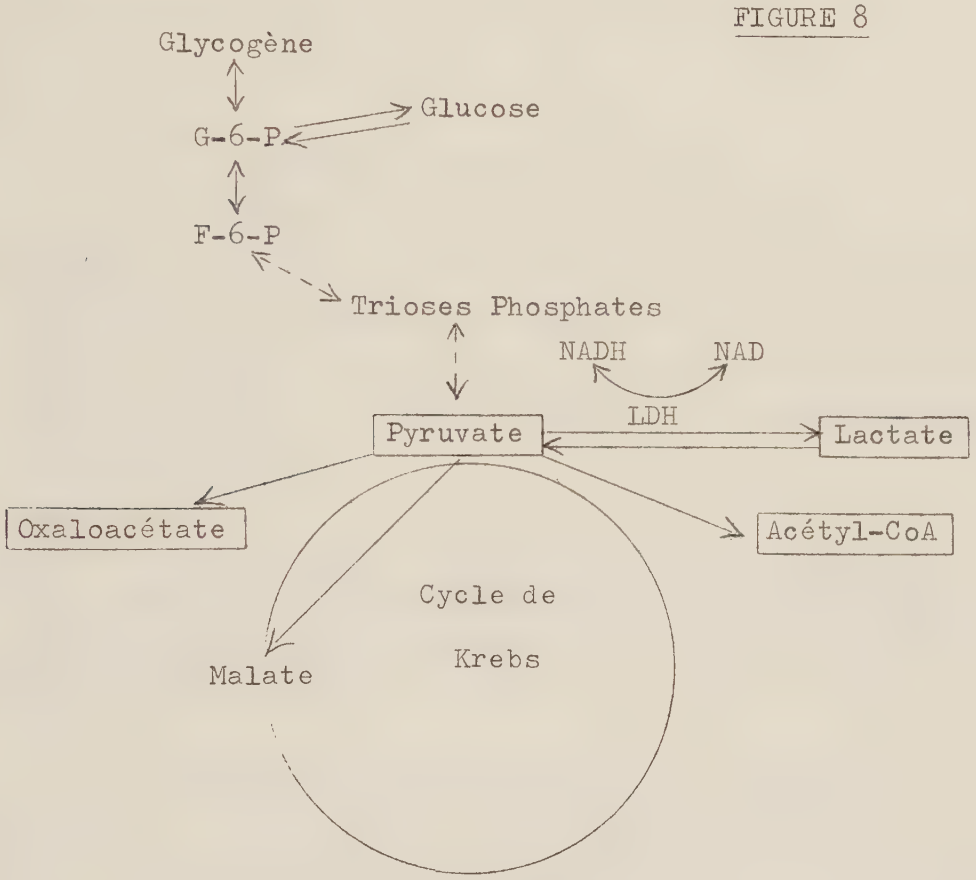
L'acide lactique représente un véritable cul-de-sac métabolique en dérivation sur la voie de la glycolyse.

Il est constitué à partir de l'acide pyruvique qui représente également sa seule possibilité de reconversion.

Cette réaction catalysée par la lactico-déshydrogé-

nase (LDH) est couplée avec la transformation du NAD en NADH et représente ainsi une véritable réaction d'oxydoréduction en rapport étroit avec les autres systèmes d'oxydoréduction de l'organisme.

FIGURE 8



En appliquant la loi d'action de masse, on peut écrire :

Lactate (L) = Pyruvate (P) x K $\frac{NADH}{NAD}$ ou $\frac{L}{P}$ = K $\frac{NADH}{NAD}$.

Ce rapport $\frac{L}{P}$ reflète l'équilibre de l'état d'oxydoréduction et varie dans des limites précises comprises entre 9 et 13.

Or la production de lactate varie en fonction de deux facteurs : Production de pyruvate et taux de NADH. On peut en déduire que deux conditions essentielles, entre lesquelles existent d'ailleurs des intermédiaires, permettent la

survenue d'une hyperlactatémie :

1. Hyperpyruvicémie : le rapport $\frac{L}{P}$ demeure constant.

2. Augmentation du NADH : Dans toutes les causes d'hypoxie entraînant une élévation du rapport $\frac{L}{P}$.

2) Causes des hyperlactatémies

a) Hypoxie : produit par tous les tissus de l'organisme et surtout le muscle, l'acide lactique a une élimination rénale négligeable. Son absorption se fait par tous les tissus de l'organisme ; aussi, un défaut d'oxydation tissulaire, c'est-à-dire un excès de NADH est une cause importante d'hyperlactatémie.

Il existe un véritable seuil critique pour la PAO_2, mais en fait c'est la tension d'oxygène tissulaire qui semble être l'élément dominant pouvant parfois s'abaisser malgré une PAO_2 normale.

b) Enzymopathies du métabolisme glucidique

Dans les glycogénoses hépatiques de type I, de même que dans le déficit en Fructose-diphosphatase, il existe une hyperlactacidémie constante surtout nette lors des poussées d'hypoglycémie et s'accompagnant d'un rapport $\frac{L}{P}$ variable, normal ou élevé.

Dans le déficit en phosphorylase ou en enzyme débranchant, la lactatémie est normale à jeûn, mais subit une élévation pathologique lors des épreuves à l'adrénaline ou au glucagon.

De même, dans les galactosémies, lors de l'épreuve de charge en galactose, ou dans les intolérances au fructose, lors de l'épreuve de charge en fructose, on objective une ascension de la lactatémie et de la pyruvicémie.

Dans tous ces cas, l'hyperlactatémie résulte d'un blocage constitutionnel ou fonctionnel de la néoglycogénèse, ce qui entraîne l'accumulation du pyruvate et l'augmentation du NADH hépato-cellulaire. L'importance relative de l'un ou l'autre de ces deux mécanismes rend compte des variations du rapport $\frac{L}{P}$.

c) Dans les maladies neuromusculaires, une hyperlactatémie et une hyperpyruvicémie modérées peuvent être notées. Elles ne sont parfois révélées que par les épreuves de charge glucidique. C'est le cas notamment de la maladie de Charcot-Marie ; Friedreich ; Dejerine-Sottas ; Kukelberg-Welander ; Werdnig-Hoffmann, ataxies à rechute avec hyper-alaninémie et hyper-pyruvicémie.

La pathogénie de ces hyperlactatémies est mal comprise et pourrait là encore faire intervenir soit une anomalie de la néoglycogénèse, soit une hypoxie locale.

Néanmoins, dans certains cas, des anomalies précises ont été objectivées : troubles de l'oxydation du pyruvate dans le cycle de Krebs, sans précision de son niveau, au cours de la maladie de Friedreich, et d'autre part déficit en pyruvate déshydrogénase lors d'ataxies à rechutes. Ces observations d'ataxie récidivante décrites par BLASS d'une part, et LONSDALE d'autre part, réalisent un tableau particulier bien différent de celui de l'encéphalite nécrosante subaiguë.

a. - Sur le plan clinique, le début est assez tardif (16 mois et 2 ans -).-Les épisodes d'ataxie sont transitoires et surtout l'état mental est normal durant toute l'évolution pour le malade de BLASS, et durant sa plus grande partie pour le malade de LONSDALE (un Q.I. à 72 est noté lors du quatrième accès - . L'évolution n'est pas fatale .

b. - Sur le plan biologique, le pyruvate est souvent augmenté, alors que l'élévation de la lactatémie est occasionnelle et modérée -. L'hyperglycémie provoquée per os donne une réponse nulle = courbe plate - Une hyperalaninémie importante paraît le fait majeur - Enfin, les dosages enzymatiques objectivent un déficit net en pyruvate déshydrogénase.

d) Hyperlactatémie et alcalose gazeuse

Trois mécanismes principaux peuvent être en jeu dans la génèse d'une hyperlactatémie au cours d'une hyperventilation avec alcalose gazeuse :

- Baisse de la PCO_2 intracellulaire déterminant un défaut de carboxylation du pyruvate qui s'accumule,

- Hypoxie avec défaut d'utilisation du lactate,

- Elévation du pH stimulant directement la glycolyse anaérobie (HUCKABEE).

e) Hyperlactatémie et acidoses lactiques

Un certain nombre d'acidoses lactiques apparaissent primitives. Elles peuvent correspondre soit au tableau décrit sous le nom d'acidose lactique spontanée après les travaux de HUCKABEE, soit à une acidose lactique congénitale.

1. L'acidose lactique spontanée réalise un tableau

souvent sévère avec dyspnée, troubles de conscience allant jusqu'au coma, convulsions, arriération, hypotonie. Sur le plan biologique, les bicarbonates sont effondrés, le pH abaissé, enfin il existe un trou anionique.

Le caractère spontané n'est probablement qu'apparent lié à une rupture de l'équilibre : production d'acide lactique et utilisation.

2. Les acidoses lactiques congénitales décrites chez le nouveau-né et le nourrisson réalisent un tableau d'acidose lactique apparemment primitive, extrêmement sévère, d'évolution mortelle. Une quinzaine d'observations seulement en font état.

La pathogénie demeure encore inconnue, soulevant le problème d'une anomalie congénitale des systèmes d'oxydo-réduction ou d'une anomalie de la néoglycogénèse. La dernière observation parue (SVERRE SKREDDE) irait dans le sens de cette dernière hypothèse.

f) Hyperlactatémie et Maladie de Leigh-Feigin-Wolf

Partant de ces données, il est possible d'envisager plusieurs hypothèses dans la genèse de l'hyperlactatémie des Encéphalites Nécrosantes Subaigës.

1°- La première hypothèse attribue un rôle primordial aux lésions cérébrales, sans préjuger de leur étiologie.

Il se produirait,dès lors une hyperventilation neurogène avec alcalose gazeuse et hypocapnie, laquelle entraîne, on l'a vu, une accumulation du pyruvate et consé-

quemment une élévation de la lactatémie.

2°- La deuxième hypothèse consiste au contraire à mettre en relief le déficit en pyruvate carboxylase comme élément initial.

Ce déficit provoque une accumulation du pyruvate qui induit secondairement une hyperlactatémie.

L'hyperventilation, dès lors, serait liée à cette hyperlactatémie, c'est-à-dire à une acidose.

En réalité, l'hyperlactatémie n'est jamais suffisamment intense pour entraîner une acidose majeure et elle est donc très insuffisante pour expliquer les troubles respiratoires.

L'observation de BRUNETTE et coll. fait un peu exception, mais il est vrai qu'elle ne semble pas correspondre à une maladie de Leigh-Feigin-Wolf proprement dite, mais réalise plutôt une forme frontière.

3°- Il est donc possible de penser que ces deux hypothèses ne sont pas totalement contradictoires, mais qu'elles possèdent peut-être un trait d'union commun.

II.- DETERMINATION PATHOGENIQUE DE LA MALADIE DE LEIGH-FEIGIN-WOLF

Deux grands courants de pensée s'affrontent pour attribuer le rôle pathogénique majeur soit à un déficit de la pyruvate carboxylase, soit à un trouble du métabolisme thiaminique.

La coexistence de ces deux types d'anomalies, dans au moins une observation, laisse penser que ces deux théories ne sont pas exclusives.

A) Primauté du déficit en pyruvate carboxylase

a. Objectivation du déficit

Au cours de maladies de Leigh-Feigin-Wolf, le déficit en pyruvate carboxylase a été mis en évidence chez quatre malades : observations de HOMMES, TANG, GROVER et dans notre observation.

Il faut y adjoindre le cas rapporté par YOSHIDA qui paraît bien proche de cette maladie.

Quel que soit l'auteur de la publication, un certain nombre de faits demeurent constants : hyperlactatémie, hyperpyruvicémie, et déficit apparemment manifeste en pyruvate carboxylase.

TABLEAU XVIII

Pyruvate carboxylase en µm/mn/g

	HOMMES	TANG	GROVER	Observation personnelle	YOSHIDA
Malade	$3.10.^{-3}$	< 0,1	10 mois : Nle Décès : 0,18	0,25	0,19
Témoin	$3,7\text{-}4,^{8}$	3,7	1,9-14,6	5-15	0,69-1,16

COMPARAISON DES VALEURS DU DEFICIT
DANS LES DIVERSES OBSERVATIONS

Ce déficit en pyruvate carboxylase apparaît ainsi comme élément primordial parmi les troubles biochimiques objectivés. Cependant, une remarque s'impose pour le cas rapporté par GROVER : le déficit n'est apparu évident qu'à l'examen post-mortem. A l'âge de 10 mois, l'activité enzymatique était normale, alors que les troubles biologiques étaient déjà installés (lactatémie : 56 mg/100 ml à 7 mois).

Ainsi à propos de ce déficit enzymatique, plusieurs questions se trouvent posées que l'on peut retrouver ébauchées notamment dans les observations de TANG et GROVER :

- Appréciation des conséquences du déficit,
- Spéficité du déficit enzymatique.

b. appréciation des conséquences du déficit

Le blocage de la carboxylation du pyruvate entraîne un retentissement tant en amont qu'en aval de ce blocage.

1. En amont : le déficit enzymatique est cause d'accumulation du pyruvate et conséquemment d'une élévation de la lactatémie.

2. En aval : La conséquence la plus logiquement envisageable est une carence en oxaloacétate, bien que cette carence n'ait jamais été démontrée. Quoiqu'il en soit, un déficit en oxalo-acétate pourrait avoir deux conséquences : l'une au niveau de la néoglycogénèse ; l'autre au niveau du cycle de Krebs qui se trouverait ralenti du fait d'une carence en acides à 4 carbones.

a) L'exploration de la néoglycogénèse est cependant normale : mise à part l'observation de HOMMES (glycémie = 0,46 g/l), les glycémies standard sont normales, de même que les épreuves d'hyperglycémie provoquée et au glucagon.

Dans notre observation, la résistance au jeûne est normale, et l'épreuve au glucagon, après jeûne, donne une réponse satisfaisante ; par contre, il faut noter que si la réponse glucosémique est bonne, il existe lors de la charge en alanine un défaut de disparition de l'alanine qui reste accumulée.

Dans l'ensemble, il ne paraît pas exister de troubles évidents de la néoglycogénèse.

b) Un ralentissement du cycle de Krebs lié à un déficit en oxaloacétate a été supputé par TANG et coll. qui ont administré au malade un régime constitué de repas fréquents riches en L-glutamine et en vitamine B6, dans l'idée de faciliter deux types de réactions : transamination avec

transformation du glutamate en α cétoglutarate et de l'aspartate en oxaloacétate - décarboxylation : du glutamate en γ aminobutyrate puis en succinate voie de passage métabolique spécifique pour le système nerveux.

Les résultats obtenus, tant sur le plan clinique que sur le plan biologique, paraissent bien confirmer cette hypothèse : réveil psychomoteur, chute de la lactatémie et de la pyruvicémie, synthèse accrue du cholestérol.

Tout récemment DE GROOT et HOMMES ont apporté un certain nombre de faits qui paraissent confirmer l'hypothèse de TANG.

Un traitement par la thiamine (2 gr. par jour per os) entraîne une diminution du taux du lactate très significative (54 mg/100 à 16,2 mg/100 ml) tandis que le βhydroxybutyrate double 0,5 mM à 1 mM) .

L'adjonction au traitement de 2 gr d'aspartate per os abaisse la concentration du lactate à 11 mg/100 et normalise également les concentrations plasmatiques du β hydroxy butyrate, du pyruvate et de l'acéto-acétate. Les auteurs notent en outre une très nette amélioration clinique.

Ces résultats peuvent être interprétés de la façon suivante : la thiamine active le complexe de la pyruvate déshydrogénase d'où la diminution du lactate et du pyruvate; le β hydroxy butyrate est accumulé par l'intermédiaire de l'acéto-acétate provenant de l'acétyl CoA qui ne peut être correctement condensé en citrate du fait du défaut en oxalo-acétate.

L'adjonction au régime d'aspartate qui est converti

en oxalo acétate par transamination, normalise non seulement le lactate mais aussi le β hydroxy butyrate.

c. spéficité du déficit en pyruvate carboxylase

Le déficit en pyruvate carboxylase n'a été objectivé que dans trois observations au cours des maladies de Leigh-Feigin-Wolf authentiques : observations de HOMMES - TANG - GROVER, auxquelles s'adjoint le cas que nous rapportons. Ce nombre restreint est probablement lié au fait que peu d'observations ont été exploitées sur le plan biologique. Partant de là, se trouve posé le problème d'une extrapolation de ce déficit à toutes les encéphalites nécrosantes subaiguës, en tant qu'élément spécifique de la maladie.

Or, dans le cas rapporté par GROVER, le déficit enzymatique n'a été constaté qu'à l'analyse post-mortem, alors que l'activité de la pyruvate carboxylase étudiée sur fragments prélevés par biopsie, 28 mois plus tôt, était normale. L'interprétation d'un tel fait est délicate et peut notamment faire discuter :

- la valeur technique des dosages effectués sur les prélèvements post mortem,
- la possibilité d'une anomalie qualitative particulière fragilisant l'enzyme dont le déficit quantitatif ne s'extérioriserait qu'en post mortem avec les procédés techniques utilisés.

Ainsi plusieurs points méritent discussion quant à la spécificité.

1. Valeur des procédés techniques utilisés pour l'étude biologique

En effet, on peut envisager que les conditions de prélèvement et de conservation des échantillons hépatiques puissent influer sur les dosages.

Or, ces dosages que nous avons effectués simultanément avec d'autres déterminations enzymatiques (PEPCK - FDPase) et surtout comparés avec des échantillons témoins prélevés et dosés dans les mêmes conditions, ont mis en évidence la réalité du déficit enzymatique chez le seul malade.

Il semble donc bien s'agir d'un déficit réel et non d'un artefact technique.

2. Valeur d'une détermination d'activité en phase post mortem

L'activité enzymatique étant une activité biologique, on peut penser que la période post mortem modifie la valeur réelle du dosage et extériorise une anomalie enzymatique jusqu'alors qualitative.

Mais tous les échantillons ont été prélevés dans un délai très court après le décès (15 minutes dans notre observation) et d'autre part la détermination de l'activité enzymatique du vivant du malade par biopsie vient corroborer l'importance du déficit (HOMMES - TANG).

Enfin, les dosages effectués chez des témoins en phase pré et post mortem ont montré l'absence de modifications.

On peut donc dire que, sous réserves de bonnes conditions de prélèvement et d'un délai court après le décès, la période post mortem ne modifie pas la valeur des dosages.

3. Le déficit en pyruvate carboxylase est-il spécifique de la maladie de Leigh-Feigin-Wolf ?

Ce déficit a été mis en relief au moins chez deux enfants non présentés comme atteints d'encéphalite nécrosante subaiguë.

a) L'une de ces observations (YOSHIDA) est en fait semblable à bien des points de vue à une maladie de Leigh-Feigin-Wolf : retard psychomoteur et hypotonie, alcalose gazeuse, hyperlactatémie avec hyperpyruvicémie et hyperalaninémie.

Il faut faire toutefois quelques restrictions liées à l'âge de la malade (10 ans) et au manque d'informations sur l'évolution.

b) L'autre observation rapportée par BRUNETTE paraît au contraire assez différente de la maladie, en raison du début néonatal de la grande acidose, de la lactacidémie très importante et enfin de l'évolution non mortelle.

Cependant cette observation mérite un intérêt particulier sur deux points :

- Le caractère thiamine sensible qui rejoint les constatations effectuées par divers auteurs quant à une certaine activité de la thiamine au cours de maladies de Leigh authentiques (PINCUS) .

L'aspect particulier de l'anomalie enzymatique (absence du composant à constante de Michaelis faible), anomalie d'ailleurs non recherchée dans les autres observations et qui pourrait rejoindre l'idée d'une anomalie qualitative telle qu'on la envisagée pour le cas de GROVER.

B) Prépondérance d'un trouble dans le métabolisme de la thiamine.

a. Syndromes de carence thiaminique et maladie de Leigh-Feigin-Wolf.

L'analogie a bien été mise en évidence par CLAYTON et GIRARD.

Au cours de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke de l'adulte, comme au cours du béri-béri infantile, on retrouve les mêmes éléments du tableau clinique. De même, sur le plan biologique : hyperpyruvicémie et hyperlactatémie font partie du tableau des carences en thiamine.

Cependant, sur le plan anatomo-pathologique, les lésions, bien que voisines, diffèrent par une atteinte quasi constante des tubercules mamillaires au cours de ces syndromes de carence, contrairement à leur intégrité habituelle au cours de la maladie de Leigh.

Surtout GIRARD, après dosage de vitamine B1 dans le sang, les urines et les liquides sous-duraux, et CLAYTON, après dosage érythrocytaire de la TPP et épreuve de charge en vitamine B1, ont démontré qu'au cours de l'encéphalite nécrosante subaiguë infantile, ces dosages étaient normaux et que la carence thiaminique pouvait donc être exclue.

b) Déficit en thiamine tri-phosphate (TTP).

La TTP paraît être la forme active de la thiamine. Cette TTP, en équilibre avec la forme coenzyme ou TPP, a été trouvée à des taux considérablement réduits au niveau des zones cérébrales atteintes par le processus lésionnel de la maladie de Leigh, alors que le taux hépatique et rénal était normal.

Or, chez un enfant décédé de malnutrition, la concentration en TTP était normale, alors que le taux de thiamine total était bas (PINCUS).

On pouvait en déduire que si le déficit purement cérébral en TTP est caractéristique de la maladie, il doit néanmoins, étant donné l'absence de carence thiaminique, résulter d'un défaut de transformation du TPP en TTP.

c. Inhibition enzymatique

1) Mise en évidence

L'enzyme responsable de la réaction transformant la TPP en TTP est la TPP-ATP phosphoryl transférase. Elle a été retrouvée dans les fractions mitochondriales du cerveau, et son rôle est de catalyser la réaction : TPP + ATP $\rightleftharpoons$ TTP + ADP.

Dans les études de COOPER, reprises ensuite par PINCUS, des échantillons de sang, LCR et urines de malades atteints d'encéphalite nécrosante subaiguë ont exercé une inhibition sélective sur cet enzyme. D'où l'hypothèse d'un facteur inhibiteur dont l'existence serait liée directement à la maladie.

2) Caractère électivement cérébral.

Cette inhibition paraît électivement cérébrale. En effet, les études portant sur le foie, les reins et le cerveau de malades décédés de maladie de Leigh-Feigin-Wolf, n'ont objectivé de déficit en TTP que dans le seul cerveau.

De même, PINCUS étudiant les cerveaux de six enfants décédés de cette maladie, a mis en relief une corrélation étroite entre les zones atteintes par le processus lésionnel et les zones de concentration les plus basses en TTP.

Quant aux tubercules mamillaires, leur intégrité habituelle est probablement due au fait que physiologiquement leur concentration en thiamine est à l'état normal, 3 à 10 fois supérieure à celle des autres régions cérébrales.

3) Conséquences

L'existence de ce facteur chez les malades atteints permettait d'en faire un véritable test diagnostic : PINCUS note une positivité du test dans 100% des cas (13/13) où le diagnostic d'encéphalite nécrosante subaiguë était certain. Mais on relève également un cas de positivité dans une leucodystrophie métachromatique, ce qui pourrait laisser subsister un doute quant à la stricte spécificité de ce test.

Quant au facteur inhibiteur, son identification est encore peu précise, mais il s'agirait d'une protéine de poids moléculaire $\neq$ 30.000.

C) Essai d'interprétation pathogénique unitaire

Au cours de la maladie de Leigh-Feigin-Wolf, deux anomalies essentielles ont été objectivées :

- Déficit en pyruvate carboxylase,
- Facteur inhibiteur de la synthèse de la TTP.

Cependant, il faut noter que tant la mise en évidence d'un déficit en pyruvate carboxylase que l'objectivation d'un facteur inhibiteur, paraissent bien réels chaque fois qu'ils ont été recherchés.

Ainsi, les recherches se sont souvent orientées sélectivement vers l'une ou l'autre direction. (PINCUS : aucune mention quant à la pyruvate carboxylase -HOMMES : pas de recherche d'un facteur inhibiteur)

Or, dans une observation (TANG), se trouve l'association des deux anomalies, d'où l'idée d'une possibilité de pathogénie unique.

Bases de cet essai d'interprétation pathogénique

1. La maladie de Leigh-Feigin-Wolf est une maladie héréditaire

Le caractère familial et héréditaire ressort nettement de l'ensemble des observations relatant des cas dans une même fratrie : TANG (2 cas), GIRARD (2 cas), GREENHOUSE (2cas), WORSLEY (2 cas), GROVER (2 cas), COOPER, YOSHIDA (2 cas), CLAYTON (3 cas), observation personnelle (2 cas). Enfin PINCUS

note 26,8% d'atteinte parmi la fratrie des enfants décédés de la maladie.

Ce taux très voisin du théorique, 25%, suggère une anomalie héréditaire autosomique récessive.

2. La mutation porterait sur le gène de la pyruvate carboxylase et le déficit en activité enzymatique ainsi déterminé serait cause d'un déficit en oxaloacétate avec ralentissement du cycle de Krebs.

3. Le déficit en pyruvate carboxylase provoquerait alors directement ou indirectement une ou plusieurs anomalies métaboliques secondaires de nature encore inconnue (anomalie de la néogly cogénèse, lipogénèse, cycle de Krebs....?), aboutissant à :

4. La formation ou l'accumulation de la substance inhibitrice de la TPP-ATP Phosphoryl transférase.

5. Le déficit cérébral en TTP serait responsable directement de lésions neuropathologiques et de la symptomatologie clinique observée.

°°°

METHODOLOGIE D'EXPLORATION

-:-

Devant un tableau clinique évocateur d'encéphalite nécrosante subaiguë, un certain nombre d'explorations paraissent souhaitables :

1) Etude de l'équilibre acide-base comportant les mesures du pH, de la PCO_2 et du base-déficit. Leurs données doivent être confrontées avec les résultats de la lactatémie et pyruvicémie.

2) Dosages de la lactatémie, de la pyruvicémie et évaluation du rapport $\frac{L}{P}$. Ces dosages seront à effectuer pendant et en dehors des périodes d'hyperpnée.

3) Etude de la glycolyse érythrocytaire comportant notamment une exploration :

- des enzymes de la glycolyse,
- des substrats,
- et des pyridines nucléotides

ainsi que le calcul du taux global de la glycolyse et du rapport $\frac{\text{Lactate}}{\text{Glucose}}$.

4) Exploration de la régulation glycémique

a.- Epreuve d'hyperglycémie provoquée avec dosage simultané de la glycémie, lactatémie et pyruvicémie,

b.- Exploration de la glycémie après épreuve de jeûne (12 à 15 heures),

c.- Epreuve de charge en glucagon

d.- Epreuves de charges en substrats néoglucoformateurs :

- alanine,
- caséine,
- lactate,
- fructose.

5) Exploration des intermédiaires du cycle de Krebs

6) Etudes enzymatiques

a.- Sur biopsie hépatique pour les enzymes de la néoglycogénèse (notamment Pyruvate Carboxylase) .

b.- Sur biopsie musculaire ou culture de fibroblastes pour l'étude de la pyruvate déshydrogénase et la mesure globale de l'activité du cycle de Krebs.

c.- Dans les échantillons de sang, urines, LCR, recherche d'une substance provoquant une inhibition enzymatique de la TPP-ATP phosphoryl transférase.

7) Exploration fonctionnelle du cycle de Krebs et de la néoglycogénèse avec substrats marqués.

8) Epreuves thérapeutiques : Toutes les explorations peuvent être effectuées avant et après : Biotine, Thiamine Propyl Disulfide, Thiamine Tetra Furfuryl Disulfide, divers facteurs favorisant les processus de transamination.

°°°

THERAPEUTIQUE

-:-

Les différentes thérapeutiques jusqu'alors utilisées au cours de la maladie de Leigh-Feigin-Wolf, ont abouti à des résultats bien décevants dans leur ensemble, puisque la maladie conserve toujours actuellement une évolution constamment fatale.

L'imprécision pathogénique rend certainement compte des problèmes thérapeutiques qui se trouvent posés.

Ainsi, de nombreuses tentatives de traitement ont été effectuées, les modalités de chacune d'elles étant fonction de l'orientation étiologique de l'auteur :

1) L'acide lipoïque, cofacteur de la pyruvate décarboxylase, a été utilisé par HOMMES, GROVER et CLAYTON, sans guère de résultats.

2) La biotine, cofacteur de la pyruvate carboxylase, a été administré par GROVER durant deux semaines avec une efficacité nulle.

3) La thiamine ou ses dérivés tient en fait une place

de choix :

- Essayée par WORSLEY (cas N°1) et CLAYTON (cas N°2 et 3) avec des résultats peu encourageants, il semble en fait que la forme d'utilisation : thiamine pure, peu assimilable, et les faibles doses d'administration, puissent expliquer, au moins partiellement, ces échecs.

- Dans le cas de GREENHOUSE, la thiamine a été utilisée sous forme plus assimilable : Thiamine propyldisulfide, mais à une dose trop faible (300 mg/per os) semble-t-il pour qu'un résultat puisse être escompté.

- PINCUS, après avoir démontré l'existence d'un facteur inhibiteur enzymatique, a tenté de forcer le barrage réalisé en administrant les formes assimilables de la thiamine (Thiamine propyldisulfide et Thiamine tétrafurfuryl disulfide) à hautes doses. Les résultats obtenus paraissent encourageants :

Sur 12 cas : 9 rémissions temporaires ont été notées,
2 effets nuls,
1 cas paraît avoir eu une évolution plus prolongée et plus améliorée.

Il faut noter à ce propos que le pouvoir inhibiteur a disparu dans les urines après trois semaines de ce traitement.

- Enfin DE VILLARD, partant de ces données, préconise soit la Benfothiamine (Vitanévril), soit la Dithiopropylthiamine (Nøvriton), avant d'utiliser la Thiamine-propyl-disulfide et en contrôlant les taux de thiamine dans

le sang et le LCR.

En cas d'accident respiratoire, la thiamine intra-veineuse : 50 à 200 mg, puis intra-musculaire : 2,5 mg/kg ou la Thiamine-propyl-disulfide : 3 à 10 mg/kg/jour en intra-veineuse ou 200 à 300 mg/jour, per os, paraissent de bonne indication.

- Dans notre observation la thiamine à la dose de 100 mg/24h. en intramusculaire n'a entraîné aucune amélioration,ni clinique ni biologique.

- Tout récemment DE GROOT et HOMMES ont montré l'efficacité de 2g de thiamine par 24 h. associée à une supplémentation en aspartate.

5) L'instauration d'un régime fait de repas fréquents, riches en glutamine et vitamine B6 , semble souhaitable, ainsi que l'ont objectivé TANG et coll. Enfin, l'équilibration de ce régime, quant à sa teneur en hydrates de carbone, paraît également un élément de grande importance (1 g de glucides pour 2,5 g de protéines).

Ainsi, actuellement quelques raisons d'espoir peuvent être retenues, liées à une meilleure connaissance de la maladie. Les résultats obtenus par PINCUS et TANG et HOMMES paraissent encourageants et il n'est pas impossible de penser que les échecs viennent de la date trop tardive d'application de la thérapeutique.

Une administration plus précoce à un stade incipiens aboutirait peut-être à une plus grande efficacité.

°°°

CONCLUSIONS

-:-

Nous avons étudié une nouvelle observation familiale d'encéphalite nécrosante subaiguë semblable en tous points sur le plan clinique et neuro-pathologique aux autres cas de la littérature.

La plupart des diagnostics des observations jusqu'ici publiées n'ont été posés qu'après le décès sur la constatation de lésions histopathologiques caractéristiques : atteinte nécrotique remarquablement symétrique des noyaux gris centraux et du tronc cérébral avec sur le plan microscopique association constante d'une raréfaction tissulaire d'intensité variable, d'une hyperplasie capillaire et d'une réaction gliale.

Il nous paraît en réalité possible de suspecter le diagnostic du vivant du malade devant l'association d'un certain nombre de signes cliniques :

- Régression mentale : apparue après un intervalle libre variable pouvant atteindre plusieurs années, mais le plus souvent située dans ses manifestations initiales, vers le 6ème au 8ème mois de la vie.

- Troubles du tonus : à type essentiellement d'hypotonie et à un stade plus avancé, de spasticité.

- Anomalies oculaires : consistant le plus souvent en mouvements oculaires anormaux, mais parfois en paralysies oculo-motrices, voire en une cécité.

- Enfin, anomalies respiratoires : très particulières sous la forme d'accès d'hyperpnée avec hypocapnie pouvant parfois simuler cliniquement une maladie de l'arbre respiratoire.

Sur le plan biologique, un certain nombre d'anomalies méritent d'être systématiquement recherchées :

- Perturbation de l'équilibre acide base (hypocapnie, chute de la réserve alcaline avec acidose ou alcalose),
- Hyperlactacidémie et hyperpyruvicémie, hyperalaninémie, anomalies de l'épreuve de charge en lactate.

Ces symptomes biochimiques ont orienté les recherches vers une anomalie du métabolisme du pyruvate et actuellement deux ordres de constatations ont pu être mis en exergue:

- Déficit total ou subtotal en pyruvate carboxylase hépatique (HOMMES), constaté chez notre malade et dans trois autres observations de la littérature, auxquelles s'ajoute une observation d'acidose lactique néonatale avec hyperalaninémie, thiamine dépendante, associée à une anomalie quantitative et qualitative de la pyruvate carboxylase, mais non décrite comme maladie de Leigh-Feigin-Wolf.

- Inactivation de la thiamine pyrophosphate - ATP phosphoryl transférase cérébrale par une substance inhibitrice présente dans les urines, le sérum et le liquide céphalo-rachidien des sujets atteints (PINCUS). Il en résulterait un défaut de transformation de la thiamine pyrophosphate (TPP) en thiamine triphosphate (TTP).

Ces deux types de perturbations métaboliques ont été observées simultanément chez un même malade, ce qui laisse la porte ouverte à une interprétation pathogénique unitaire.

Le nombre restreint de cas explorés sur le plan métabolique rend compte de l'impossibilité actuelle de définir avec certitude la pathogénie de cette affection, et ceci d'autant plus qu'il existe de nombreuses anomalies neurologiques et biochimiques voisines qui soulèvent autant de problèmes frontières (ataxie intermittente avec hyperalaninémie, associée à un déficit en pyruvate déshydrogénase, ataxie de FRIEDREICH, hyperlactacidémies congénitales).

Quelle que soit la nature de la perturbation métabolique en cause, l'hypothèse d'un mode de transmission récessif autosomique paraît hautement probable sur l'analyse des cas familiaux.

Les tentatives thérapeutiques, dont certaines ont partiellement abouti, sont basées sur les différentes hypothèses pathogéniques et font appel, selon les cas, à la Biotine, à la Thiamine ou ses dérivés (Thiamine propyl-disulfide) à l'acide lipoïque ou encore à la glutamine associée à la vitamine B6.

°°°

Vu :
Le Président :
Signé : P. MOZZICONACCI

Vu :
Le Doyen :
Signé : H. JEROME

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : R. MALLET

REPERTOIRE DES TABLEAUX ET FIGURES

-:-

Les tableaux I à VI inclus, et les figures 1 à 7 concernent le malade dont nous rapportons l'observation.

A.- TABLEAUX

I. - Equilibre acide-base.

II. - Evolution de la lactatémie, pyruvicémie et du rapport $\frac{L}{P}$.

III.- Etude des enzymes de la glycolyse érythrocytaire.

IV. - Dosage des pyridines nucléotides.

V. - Etude des substrats de la glycolyse érythrocytaire.

VI. - Résultats comparatifs des dosages enzymatiques.

VII.- Epreuve de charge en lactate (DE VILLARD).

VIII.-Dosages enzymatiques (HOMMES).

IX. - Dosages de la PC (TANG).

X. - Evolution de la lactatémie (GROVER).

XI. - Charge en alanine (GROVER).

XII.- Dosages de la PC (GROVER).

XIII- Etude du test d'inhibition enzymatique (PINCUS)

XIV.- Activité de la pyruvate carboxylase hépatique (YOSHIDA).

XV. - Lactatémies et pyruvicémies dans l'observation de BRUNETTE.et coll.

XVI.- Activité de la pyruvate carboxylase hépatique(BRUNETTE).

XVII- Comparaison des taux de lactatémie, pyruvicémie et des rapports $\frac{L}{P}$ dans les diverses observations.

XVIII.-Comparaison des valeurs du déficit en pyruvate carboxylase hépatique dans les différentes observations.

B.- FIGURES

1.- Evolution comparative du pH, de la PCO_2 et du base-déficit
2.- Evolution de la lactatémie et de la pyruvicémie.
3.- Epreuve au glucagon après jeûne.
4.- Charge en fructose.
5.- Charge en alanine avec détermination de la glycémie, lactatémie, glucagonémie.
6.- Charge en alanine avec dosages de l'alaninémie.
7.- Charge en lactate (avant et après vitamine B1)
8.- Cycle de Krebs- Néoglycogénèse.
9.- Lactate et cycle de Krebs.

°°°

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1.- BLASS J.P., AVIGAN J., UHLENDORF B.W.
A defect in pyruvate decarboxylase in a child with an intermittent movement disorder.
J. Clin. Invest, 1970, 49, 223.

2.- BLASS J.P., LONSDALE D., UHLENDORF B.W., HOM E.
Intermittent ataxia with pyruvate decarboxylase deficiency.
The Lancet, 1971,1302.

3.- BLASS J.P., KARK R.A.P., ENGELS W.K.
Clinical studies of a patient with pyruvate decarboxylase deficiency.
Arch. Neurol., 1971, 25,449-459.

4.- BORIT A.
Leigh's necrotizing encephalomyelopathy neuro ophtalmological abnormalities.
Arch. of Ophtalmology, 1971, 85, 438.

5.- BRUNETTE M.G., DELWIN E., HAZEL B., SCRIVER C.R.
Thiamine responsive lactic acidosis.
Pediatrics, 1972, 50/5, 702-712.

6.- BRUNETTE M.G., HAZEL.B., SCRIVER C.R., MOHYUDDIN F., DALLAIRE L.
Thiamine dependent neonatal lactic acidosis with hyperalaninemia.
Pediatric Res., 1970, 4, 451.

7.- CHANG, LANE.
J. Biol. Chem., 1960, 235, 17.

8.- CLAYTON B.E., DOBBS R.H., PATRICK A.D.
Leigh's subacute necrotizing encephalopathy : Clinical and biochemical study with special references to lipoate.
Arch. Dis. Childh., 1967, 42, 467-478.

9.- COOPER J.R., ITOKAWA Y., PINCUS J.H.
Thiamine triphosphate deficiency in subacute necrotizing encephalomyelopathy.
Science, 1969, 164, 72.

10.-DAYAN, CROME L., OCKENDEN.
Necroting encephalomyelopathy of Leigh.
Neuropathological findings in 8 cases.
Arch. Dis. Childh., 1970, 45, 39-49.

11.-DE GROOT C.J. HOMMES F.A.
Further speculation on the pathogenosis of leigh's encephalomyolopathy.
The J. of Pediatrics, 1973, 82/3, 541.

12.-DE VILLARD R.
L'encéphalomyélopathie nécrosante subaiguë infantile, maladie de Leigh et Feigin.
Lyon Médical, 1972, 227/3, 215-222.

13.-DUNN H.G., DOLMAN C.L.
Necrotizing encephalomyelopathy. Report of a case with relapsing polyneuropathy and hyperalanienemia and with manifestations resembling Friedreich's

ataxia.
Neurol.Minn., 1969, 19/6, 536-549.

14.-EBELS E.J., BLOKZILJ E.J., TROELSTRA J.A.
A wernicke like encephalomyelopathy in children (Leigh). An inborn error of metabolism ? Report of 5 cases with emphasis on its familial incidences.
Helvetia Paediatrica, 1965, 20, 320.

15.-FEIGIN I., GOEBEL H.H.
Infantile subacute necrotizing encephalopathy in adulte.
Neurol. Minn., 1969, 19,748.

16.-GIRARD F.
Polioencephalite hémorragique.
Journées Parisiennes Pédiatriques, 1962, 266-274.

17.-GREENHOUSE A.H., SCHNECK S.A.
Subacute necrotizing encephalomyelopathy.
A reappraisal of the thiamine deficience hypothesis.
Neurol. Minn., 1968, 18,1.

18.-GROVER W.D., AVERBACH V.H., PATEL M.S.
Biochemical studies and therapy in subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's syndrome).
J. of Pediatrics, 1972, 81/1, 39-44.

19.-HIATT H.H., GOLDSTEIN M., LAREAU J., HORECKER B.L.
The pathway of hexose synthesis from pyruvate in muscle.
J. Biol. Chem., 1958, 231, 303-307.

20.-HOMMES F.A., POLMAN H.A., REERINK J.D.
Leigh's encephalomyelopathy : an inborn error of gluconeogenesis.
Arch. Dis. Childh., 1968, 43, 423.

21.-HUCKABEE W.E.
Abnormal resting blood lactate : The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients.
Am. J. Med., 1961, 30, 833-840.

22.-HUCKABEE W.E.
Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism.
J. Clin.Invest., 1958, 37, 244-272.

23.-HUCKABEE W.E.
Control of concentration gradients of pyruvate and lactate across cell membranes in blood.
J. Appl. Physiol., 1956, 9, 163.

24.-KAMOSHITA S., AGUILAR M.J., LANDING B.H.
Infantile subacute necrozing encephalomyelopathy.
Am. J. Dis. Child., 1968, 116, 120-129.

25.-KAMOSHITA S., MIZUTANI I., FUKUYAMA Y.
Leigh's subacute necrotizing encephalomyelopathy in a child with infantile spasms and hypsarythmia.
Developp. Med. Child. Neurol., 1970, 12, 430-435.

26.-KARK R.A.P., BLASS J.P., ENGEL W.K.
Evidence of a genetic defect in pyruvate oxydation in three patients with Friedreich's ataxia.
J. Clin. Invest., Abstr. 1972, 51, 49a.

27.-LONSDALE D., FAULKNER W.R., PRICE J.W., SMEBY R.R.
Intermittent cerebellar ataxia associated with hyperpyruvic acidemia, hyperalaninemia and hyperalaninuria.
Pediatrics, 1969, 43, 1025-1033.

28.-MARANDIAN H.
Les acidoses lactiques congénitales.
Thèse, Paris, 1969.

29.-PINCUS H.J.
Subacute necrotizing encephalomyelopathy
(Leigh's disease) :
A consideration of clinical features and etiology
Develop. Med. Child. Neurol., 1972, 14/1, 87-101.

30.-PINCUS J.H., COOPER J.R., ITOKAWA Y.
Subacute necrotizing encephalomyelopathy.
Arch. Neurol., 1971, 24, 511-518.

31.-PINCUS J.H., ITOKAWA Y., COOPER J.R.
Enzyme inhibiting factor in subacute necrotizing
encephalomyelopathy.
Neurol. Minn., 1969, 19, 841.

32.-PODOS S.M.
Hyperpyruvicemia with hyperalpha-alaninemia report
of a case with neuro-ophtalmologic abnormalities.
Arch. Ophtal., 1970, 83, 504-509.

33.-PONTREMOLI S.
Colowick, 9, 625.

34.-SKREDE S., STROMME J.H., STOKKE O., LIE S.O., EDLJARN L.
Fatal congenital lactic acidosis in two siblings.
Biochemical studies in vivo and in vitro.
Acta Paediat. Scand., 1971, 60, 138.

35.-SOLHEID CL., STOUPEL N., MARTIN J.J.
La forme adulte à évolution chronique de l'encéphalo-
pathie nécrosante de Leigh.
Acta Neurol. Belgica. 1971, 71, 282-295.

36.-TANG T.T., GOOD T.A., DYKEN P.R., JOHSEN S.D.,
Mc CREADIE S.R., SY S.T., LARDY M.A., RUDOLPH F.B.
Pathogenesis of Leigh's encephalomyelopathy.
J. of Pediatrics, 1972, 81/1, 189-190.

37.-UTTER M.F., KEECH D.B.
J. Biol. chem., 1960, 235, 17.

38.-UTTER M.F., KEECH D.B.
Pyruvate carboxylase. Nature of the reaction.
J. Biol. Chem., 1963, 238, 2603.

39.-WORSLEY H.E., BROOKFIELD R.W., ELWOOD J.S., NOBLE R.L., TAYLOR W.H.
Lactic acidosis with necrotizing encephalopathy in two sibs.
Arch. Dis. Child., 1965, 40, 492.

40.-YOSHIDA T., TADA K., KONNO T., ARAKAWA T.
Hyperalaninemia with pyruvicemia due to pyruvate carboxylase deficiency of the liver.
Tohoku J. Exp. Med., 1969, 99, 121-128.

-:-

S E R M E N T

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !